

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE 604
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Israel LIPSTEIN

Né le 4 Décembre 1906, à Plock (Pologne)

CONSERVATION ET TRANSMISSION
de virus dans les récurrentes
à Spirochæta Novyi
et à Spirochæta recurrentis

(Travail du Laboratoire de Parasitologie)

Président : M. E. BRUMPT, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE PICART
59, Boulevard Saint-Michel, 59

1935

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Israel LIPSTEIN

Né le 4 Décembre 1906, à Plock (Pologne)

CONSERVATION ET TRANSMISSION

de virus dans les récurrentes

à *Spirochæta Novyi*

et à *Spirochæta recurrentis*

(Travail du Laboratoire de Parasitologie)

Président : M. E. BRUMPT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
	LOEPER
Clinique médicale.....	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiqu.s	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	N.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryncologique.....	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	BEZANÇON.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	HOVELACQUE.
dulte	MULON.
	OLIVIER.
Professeurs sans chaire.....	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Urologie	FEY.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Physiologie	GAYET.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIE.
Pathologie chirurgicale.....	SÈNÈQUE.
Pathologie expérimentale.....	TROISIÈRE.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.
Hydrologie.....	BEZANÇON Justin.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.....	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	N.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
GUENIOT.			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	FREY.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE, A MON FRERE

*Pour tous les sacrifices faits avec
ma grande affection.*

A Miss Phyllis LYNE

Meis et amicis

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur E. BRUMPT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*En témoignage de ma profonde re-
connaissance.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

PRÉFACE

Nous devons pour la genèse de ce travail invoquer une source, Monsieur le Professeur E. Brumpt et exprimer notre reconnaissance envers ceux qui ont rendu possible ce travail.

Dans ses cours de Faculté, dans ses conférences à l'Institut de Médecine Coloniale et de l'Ecole de Malariologie, M. le Professeur Brumpt nous a fait comprendre le très haut intérêt de la Parasitologie. C'est à lui que revient tout le mérite de notre choix.

Mais il a été plus pour nous qu'un maître scientifique, depuis cinq ans qu'il nous a fait l'honneur de nous prendre à son laboratoire comme préparateur, sa bienveillance à notre égard ne s'est jamais départie.

C'est pour avoir eu l'honneur d'assister notre Maître, le Professeur Brumpt dans ses travaux sur les spirochètes, qu'il a bien voulu nous inspirer l'idée de cette thèse.

Ce travail a pu être réalisé grâce aux conseils qu'il nous prodigua au cours de nos recherches expérimentales, aux facilités qu'il nous a accordées d'user du matériel de son laboratoire et de son exceptionnelle bibliothèque. Nous lui en témoignons ici toute notre gratitude et notre respectueuse affection.

A nos maîtres, Messieurs les Professeurs Agrégés Maurice Neveu-Lemaire et Henri Galliard l'expression de notre sincère attachement.

A Monsieur le Docteur Lavier, Professeur à la Faculté de Médecine de Lille, qui a bien voulu nous guider dans la rédaction de ce travail.

Notre gratitude est aussi acquise au Docteur Frédéric Coutelen, délégué dans les fonctions du Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Lille. Comme assistant du laboratoire de Parasitologie, par son enseignement et son bienveillance il nous a facilité nos débuts.

Nous tenons à remercier ici tout particulièrement notre Maître, Monsieur le Docteur Langeron. Chef du laboratoire qui nous a toujours aidé de ses conseils expérimentés et nous a permis d'avoir les jolies photos dans ce travail. Nous lui devons une large part de notre instruction parasitologique.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Guillain, qui nous a permis dans sa clinique de poursuivre nos recherches par des essais sur des paralytiques généreux.

A notre Maître, M. le Docteur Mollaret, médecin des hôpitaux de Paris, que nous tenons à remercier ici pour la manière dont il nous a ouvert son service et l'intérêt qu'il a porté à nos essais.

A M. le Docteur M. Pinard, médecin des hôpitaux de Paris, qui nous a accueilli avec bienveillance et a permis d'achever nos recherches avec l'aimable concours de son interne, M. Morax.

Nous ne saurions terminer ce chapitre de préface sans remercier au seuil de ce travail nos amis C. Desportes et Hochman, qui nous ont aidé au laboratoire dans notre étude.

INTRODUCTION

En juillet 1905, un matelot ayant voyagé dans diverses régions du monde, présenta, une quinzaine de jours après avoir quitté le port de Galveston où il avait couché toutes les nuits à bord, un accès de fièvre récurrente. Le germe pathogène a été isolé par Norris, Pappenheimer et Flourney (1905) et étudié ensuite par Novy et Krapp (1906), aux Etats-Unis et par divers auteurs en Europe.

Ce spirochète que Novy a conservé depuis cette époque par passages sur rats effectués tous les cinq ou six jours était arrivé à son 3.000^e passage au mois de décembre 1933. Des rats infectés par Novy à cette époque et rapportés des Etats-Unis par le Docteur Coutelen ont permis à notre Maître, le Professeur Brumpt, d'entreprendre diverses expériences dans le but de comparer cette souche avec l'agent de la fièvre récurrente sporadique américaine, *Sp. turicatæ* (Brumpt, 1933). Uhlenhuth et Hændel (1907), dans une étude comparative des spirochètes d'Afrique, d'Amérique et d'Europe, signalent l'immunité croisée constante entre une souche russe de *Sp. recurrentis* et le spirochète américain *Sp. Novyi*.

En 1908, alors que le virus de Novy était arrivé à son 150^e ou 200^e passage, le professeur Brumpt a essayé en vain de le transmettre par la piqûre de nombreux *Orn. moubata* et il a pensé déjà à cette époque que son agent vecteur probable était le pou du corps.

Bohne et d'autre part Manteufel signalent des cas d'infection de laboratoire avec le *Sp. Novyi* (1908).

Nous trouvons une communication relativement récente sur le *Sp. Novyi* de F. Brunceli 1932). L'auteur a remarqué que les animaux les plus réceptifs, sont les rats blancs ne dépassant pas un poids de 50 grammes et âgés de 50 jours environ. Les spirochètes s'accumulent de préférence dans le foie ou le pounon, plus rarement et en moins grande quantité dans la rate; et plus rarement encore dans le cerveau et le rein. Les rats blancs adultes sont également sensibles à l'infection, mais à un degré moindre. Par contre les cobayes, le lapin, le chat et la chauve-souris sont réfractaires.

Le milieu de Koneko a permis à l'auteur la conservation du *Sp. Novyi*, mais la virulence de celui-ci s'y est atténuée. Le neurotropisme du germe serait pour ainsi dire nul.

L'infection par *Sp. Novyi* donnerait chez l'homme un cadre clinique très fugace. On ne peut donc utiliser ce procédé pense-t-il pour juger des effets de la pyrétothérapie.

*
**

Il nous est plus difficile de donner l'origine exacte du deuxième virus, étudié dans le présent travail, le *Spirochaeta recurrentis*. Nous rapportons ici les résultats de recherches bibliographiques faites par notre Maître, le Professeur Brumpt.

D'après Uhlenbuth et Hændel, la souche du *Sp. recurrentis* aurait été isolée par Blumenthal, à Moscou et envoyée par lui en 1907, au Reichsgesundheitsamt, à Berlin. Buschke et Kroo y ont fait des recherches avec cette même souche (1922). Elle a été mise ensuite par ces auteurs à la disposition de l'Institut für Spirochätenforschung, à Munich. C'est de cet Institut que la souche a été aimablement communiquée par le Professeur Jahnelt, au laboratoire de Parasitologie.

Au sujet de ce que la littérature nous enseigne sur les caractéristiques de cette souche, notons que c'est avec elle que :

1°) Buschke et Kroo (1922) ont découvert la persistance du virus récurrent dans le cerveau de la souris.

2°) Kroo a trouvé ensuite la conservation de longue durée de ce virus chez l'*Orn. moubata*.

3°) Ce virus n'as pas pathogène pour l'homme (Jahnel).

Nous étudierons donc deux virus, entretenus depuis très longtemps déjà dans différents laboratoires. L'un conservé par passages sur souris (et probablement sur *O. moubata*) a perdu sa virulence pour l'homme. L'autre, conservé par passages sur rats a gardé sa virulence pour l'homme. Ces deux souches offrent ainsi dès le début de nos recherches des caractères biologiques différents. Pourtant *Sp. Novyi* et *Sp. recurrentis* sont deux espèces voisines ou peut-être identiques.

Nous ne chercherons d'ailleurs pas ici à les comparer. Il y a déjà longtemps que des faits épidémiologiques ont suggéré l'idée que le *Sp. Novyi* était transmis comme le *Sp. recurrentis* par le pou du corps. Des épreuves d'immunité croisée ont confirmé cette hypothèse.

Notre Maître, le Professeur Brumpt, nous a chargé d'étudier dans le travail la conservation de ces virus et de démontrer en particulier le rôle du *Pediculus corporis* dans la transmission du *Sp. Novyi*.

Nous verrons en premier lieu rapidement, des généralités sur les spirochètes de fièvres récurrentes. Nous envisagerons ensuite, toujours à la lumière des acquisitions récentes, les problèmes : de la conservation du virus, de la transmission des spirochètes par les hôtes invertébrés et de l'immunité conférée par les fièvres récurrentes.

Dans la partie expérimentale nous étudierons particulièrement tous ces caractères biologiques dans les souches de *Spirochaeta Novyi* et de *Spirochaeta recurrentis*.

GÉNÉRALITÉS SUR LES FIÈVRES RÉCURRENTES

DÉFINITION.

On appelle spirochètes des fièvres récurrentes des organismes spiralées qui, introduits par piquûre de tique ou écrasement de pou, de punaise, provoquent chez l'homme ou chez l'animal une maladie septicémique à rechutes.

La crise première et les rechutes coïncident avec l'envahissement de la circulation générale par les germes. La virulence, le nombre des rechutes et la richesse en parasites au moment de la crise varient suivant l'espèce et l'épidémie.

MORPHOLOGIE.

C'est en 1868, qu'Obermeier, assistant de Virchow, à Berlin, a fait la découverte mémorable du premier spirochète pathogène dans le sang des malades atteints des fièvres récurrentes. Depuis on connaît un grand nombre d'espèces.

Ces germes sont étroitement apparentés entre eux et présentent une unité morphologique bien définie. Il s'agit des filaments spiralés dont la longueur est de 6 à 45 p. et le nombre des spires varie de 6 à 13. La classification récente des spirochètes tend à les placer dans le même genre « *Spirochaeta* » qui englobe les synonymes : *Spiroschaudinna*, *Borrelia*, *Spironema*, *Microspironema*, *Treponema*, *Leptospira*.

Ce regroupement de genres, considérés autrefois comme différents et dont plusieurs ont été établis par Noguchi est basé sur l'analyse de caractères morphologiques analogues de ces germes qui sont par ailleurs différents au point de vue des manifestations cliniques qu'ils provoquent.

Le protoplasma du « *Spirochaeta* » contient la chromatine à l'état disséminé et s'enroule autour d'un filament axial. La membrane ondulante qui a été décrite par d'anciens auteurs ne serait qu'un artifice de préparation. Les spirochètes ne possèdent pas de flagelles moteurs. A l'ultramicroscope on les voit flexibles, animés de mouvements actifs et parcourant plus ou moins rapidement le champ.

Aristowsky, Hœlzer et Marzinowsky ont décrit des formes d'enroulement, qui se réduisent parfois à des petits cercles. Il s'agirait d'après ces auteurs, de formes de résistance. Dans certaines conditions ils peuvent se transformer en granules, puis reprennent la forme spirochète sans d'autres influences. Il existerait même une forme invisible de ce germe. Depuis les travaux de Ch. Nicolle, la notion des maladies inapparentes est bien connue. Et cette transformation de forme invisible en forme visible et inversement, indique que les spirochètes traversent les différents stades d'un cycle évolutif, qui a lieu aussi bien chez l'hôte invertébré que chez l'homme et l'animal.

Aucune espèce ne se colore par la méthode de Gram. La coloration panoptique (May Grünwald-Giemsa) est d'un emploi courant dans tous les examens de sang et du broyat des arthropodes piqueurs.

L'étude de l'évolution et du sort des germes dans les organes des vertèbres ou invertébrés ne connaît pas de meilleure méthode que l'imprégnation au nitrate d'argent (Levaditi, Dieterle).

ÉPIDÉMIOLOGIE.

La grande guerre semait partout par le transport des troupes des épidémies à fièvres récurrentes. La guerre

civile et des mauvaises conditions hygiéniques favorisaient dans certains pays l'invasion de redoutables épidémies. En Russie, il y a en 1922, un million et demi de cas de fièvre récurrente. Mais on note une remarquable diminution de ces épidémies depuis une dizaine d'années en Europe et Afrique du Nord. On a vu pourtant en Italie persister quelques foyers endémiques et en Russie éclater plusieurs épidémies de moindre importance.

Par contre une terrible épidémie a sévi en Afrique Occidentale Française. Lasnet (1930), donne de cette vague épidémie une description précise. Les premiers cas ont été observés en 1921, à Kouroussa (Haute-Guinée), parmi des tirailleurs rapatriés d'Algérie et du Maroc. Partie de la Haute-Guinée, la fièvre récurrente s'est dirigée vers l'Est, « suivant le Niger et les routes des caravanes pour traverser en nappe le Soudan, la Haute-Volta, la colonie du Niger, contourner le Tchad, envahir le nord de l'Afrique Equatoriale et s'arrêter vers le sud au contact des populations fétichistes sans vêtements ». La morbidité des régions atteintes était en moyenne de 10 % et la mortalité variait de 5 à 25 %. L'effet meurtrier pendant les neuf années de cette épidémie n'a pas été inférieur à 70.000 morts. Manifestement transmise par les poux, elle a été considérée comme une importation de la récurrente mondiale à travers le bassin méditerranéen. D'autres exemples d'épidémies sont offerts par la Nigérie, la Côte de l'Or (Mc Culloch, 1925) et le Darfour (Atkey, 1929). Rien que dans ce dernier pays d'une population totale de 40.000 habitants, 10.000 ont succombé.

ÉTIOLOGIE ET DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE.

La connaissance des hôtes vecteurs naturels des fièvres récurrentes est indispensable pour différencier les différentes espèces de spirochètes.

Le mode de transmission des spirochètes des fièvres récurrentes a été établi d'abord par Marchoux et Salim-

lem dans une maladie aviaire (*Sp. gallinarum*), transmise par *Argas persicus*. (1903).

Le rôle des poux dans la transmission de la fièvre récurrente cosmopolite a été démontré par Sargent et Foley (1908), puis par Ch. Nicolle, Blaisot et Conseil (1912).

La récurrente cosmopolite est remarquable par sa grande extension et par sa vaste distribution géographique sans limites. Dans de nombreux pays, les poux ont transmis des spirochètes que l'on a fait tomber en synonymie : *Sp. Obermeieri*, Cohn, 1875 (Russie, Pologne, Irlande, Angleterre, Balkans, etc.; *Sp. Carteri*, Manson, Mackie, 1907 (Indes); *Sp. berbera*, Sargent et Foley, 1910 (Afrique du Nord); *Sp. sudanensis*, *S. ægyptica* in Gonder, 1914; *Sp. sinensis*, *Sp. mandschurica* et enfin le *Sp. Novyi* (?) (Amérique du Nord). Nous avons pu démontrer dans le présent travail la transmission du *Sp. Novyi* par les poux. Toutes ces espèces se rapprochent par la communauté de transmission par les poux et les punaises. Ces dernières peuvent longtemps conserver le virus et leur rôle doit être invoquer en temps d'épidémie.

La transmission des fièvres récurrentes par les ornithodores et la marche de ces affections chez les animaux sensibles, permettent de différencier d'autres espèces. Tout d'abord l'agent de la « tick fever » de l'Afrique Centrale. Il s'agit du *Sp. duttoni*. Ross et Milne le trouve en Uganda, Dutton et Fold, 1905, au Congo belge. Ces derniers auteurs établissent la transmission de ce virus par l'*O. moubata*. E. Brumpt, 1908, découvre la fièvre des tiques en Abyssinie et démontre la transmission de cette spirochètose par le même acarien. A. Léger (1917), puis M. Léger et Mathis ont trouvé dans le sang des Musaraignes et plus rarement chez les rats de Dakar un spirochète appelé *Sp. crociduræ*. Ce virus a pu être transmis expérimentalement par l'*Ornithodorus moubata* et par l'*O. erraticus* (Brumpt, 1926). L'identité de ce parasite et du *S. duttoni* a été établi par Ch. Nicolle et Anderson (1928). Durieux (1932), prouve que le vecteur normal de ce spirochète au Sénégal est l'*Ornithodorus erraticus*.

Une série d'espèces nouvelles des fièvres récurrentes transmises par les Ornithodores a été individualisée durant les dernières années.

Spirochaeta hispanica, Sadi de Buen (1926), est transmise dans la nature par *Orn. erraticus* (= *marocanus*). Les travaux de Ch. Nicolle et Ch. Anderson et ceux de Delanoë ont démontré l'existence de la fièvre récurrente espagnole dans l'Afrique du Nord. *Orn. erraticus* est répandu sur le territoire hispano-africain et vit dans les porcheries. Le porc serait un réservoir du virus du *Sp. hispanica*. Brumpt signale le danger de dissémination de cette affection par l'importation au Sénégal des porcs marocains et espagnols (1926).

Spirochaeta normandi, transmis par un ornithodore (*O. normandi*) est trouvé aux alentours du Kef (Tunisie), dans des terriers de rongeurs (Ch. Nicolle, Ch. Anderson et J. Colas-Belcour, 1927).

Spirochaeta persica (Synonyme du *Sp. Sogdiana*, Ch. Nicolle et Ch. Anderson, 1928), sévit au Turkestan et sa transmission naturelle par l'*Orn. tholozani* (= *papillipes*) a été établie par le Dr Latichev, cité par Samsonov, qui s'est fait piquer volontairement par 13 spécimens de cet hôte vecteur (avril 1926).

Spirochaeta turicatae (Brumpt, 1933) est observé au Texas et détermine la fièvre récurrente sporadique des Etats-Unis. La transmission naturelle se fait par l'*Orn. turicata*.

Spirochaeta venezuelensis (Brumpt, 1921), donne une fièvre à tiques américaines. Son agent vecteur est l'*Orn. venezuelensis* Brumpt. Ce rôle a été démontré expérimentalement sur le rat, par E. Téjera, et confirmé par Brumpt. L'agent vecteur à Panama est l'*Orn. talaje*. Ces argasins adaptés à l'habitation humaine ont les mêmes mœurs que les punaises des lits.

RÉSERVOIRS DU VIRUS

On note des nombreux réservoirs du virus parmi les invertébrés et les vertébrés. Tous les hôtes vecteurs énumérés dans le chapitre précédent (poux, ornithodores et punaises), constituent des réservoirs du virus. Nous allons en examiner l'importance. La fièvre récurrente cosmopolite n'a comme réservoirs du virus que les poux et l'homme. A l'heure actuelle, c'est la seule conclusion que l'on puisse tirer des preuves expérimentales. L'hypothèse ingénieuse de Chapcheff (1925) et de Ch. Nicolle (1926), que les poux ne représentent que des hôtes vecteurs relativement récents par rapport aux tiques a peut-être des raisons d'être vraie. Mais cette adaptation et cette différenciation secondaire de la fièvre à tiques aux poux constituent un fait accompli sur lequel la nature ne semble pas revenir. Le problème reste encore à résoudre.

La notion de la transmission héréditaire du germe chez l'hôte invertébré aide à comprendre comment se fait la conservation du virus dans la nature. Ch. Nicolle, Blaisot et Conseil (1912), Rocha-Lima et Sikora plus tard, ont trouvé la transmission héréditaire du spirochète chez le pou. Etant donné la prodigieuse reproduction de cet ectoparasite, son contact perpétuel avec l'homme et sa dissémination, la notion de réservoir de virus héréditaire est ici à retenir.

Le problème se pose autrement pour les Tiques qui vivent plutôt au contact des animaux, sauf toutefois dans le cas du *Sp. turicatae* (Brumpt, 1933), qui se transmet natu-

rellement par *l'Orn. turicata* du parent à la descendance dans une proportion de 60 %. Ce pourcentage dans les autres espèces est beaucoup plus faible (environ 5 %).

La notion du réservoir animal de virus s'impose donc et de multiples preuves ont été données à ce sujet. La longue persistance de certains virus récurrents dans les cerveaux des animaux (Buschke et Kroo, 1922), doit être prise ici en considération.

Certaines spirochétoses ont été constatées chez des mammifères, mais la preuve de leur rôle pathogène pour l'homme n'a pas été faite. Il s'agit probablement d'affections spécifiques des animaux.

E. Brumpt (1919), découvre l'existence de la spirochétose des bovidés au Brésil et démontre la transmission de cette affection par la tique : *Margaropus australis*.

Dios (R. L.) et Zuccarini (J. A.) (1925), notent la présence des spirochètes dans le sang des chevaux en Argentine.

A. Cassamagnaghi, en Uruguay (1924), a constaté l'existence dans le sang d'un bovin d'un spirochète dont les caractères sont ceux qui ont été décrits par Theiler au Transvaal. Ce spirochète doit être transmis, pense-t-il, par *Boophilus microplus*.

On a également trouvé des spirochètes chez les chiens : en Algérie, R. Bosselut (1925) et en Argentine, S. Mazza (1926). En 1929, Schwetz (J) et Collart (A) découvrent des spirochètes chez des antilopes. Deux espèces de Cobs portaient des *Rhipicepalus appendiculatus*.

Mais ce sont surtout les réservoirs des virus humains qui doivent retenir notre attention. Ch. Nicolle et Ch. Anderson (1928), ont développé et prouvé l'intéressante hypothèse des réservoirs du virus parmi les petits rongeurs des terriers du Maroc. Delanoë obtient des résultats superposables à ceux obtenus par Nicolle et Anderson avec le spirochète de Mansouria, *Sp. hispanica* (var. *marocana*).

Le spirochète « Epic I » étudié par cet auteur, était confirmé comme appartenant au groupe *Sp. hispanica*. Dela-

noë conclut que le porc-épic et le mérion (rongeurs), le renard et le chacal (carnivores), le hérisson (insectivores), peuvent jouer le rôle de réservoirs pour le spirochète marocain.

D'autres travaux ont montré l'importance des Muridés comme réservoirs des virus. En 1918, André Léger retrouve un spirochète semblable à celui de la musaraigne africaine *Crocidura stapflii*, chez deux *Mus documanus*, à Dakar.

Marcel Léger, en 1912, reprend la recherche de ces spirochètes et les rencontre fréquemment chez différents rongeurs.

René Vinzent (1926), décrit un spirochète apparu spontanément chez une souris blanche et pathogène pour l'homme.

A. Sergent (1933), trouve un nouvel agent de transmission naturelle de la récurrente hispano-africaine : la tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*). Le même auteur obtient avec la même récurrente un seul résultat positif sur dix essais en inoculant chaque fois une dizaine de cererveaux des rats d'égout aux cobayes.

Blanc, Noury et Fischer (1933), démontrent que des *Mus norvegicus* capturés à Casablanca, constituent un important réservoir de la fièvre récurrente hispano-africaine. Blanc, Noury, Baltazard et Fischer constatent la présence chez le pou de l'écureuil de Gétulie (*Atlantoxerus getulus*) d'un virus récurrent, type hispano-africain, pathogène pour l'homme et le cobaye (1933).

Il y a donc une multiplicité d'espèces animales capables de transmettre le virus marocain. Nicolle et Anderson après avoir ajouté trois observations à celle de Velu, Balozet et Zottner, considèrent que le rôle du porc dans la transmission du virus est négligeable (1932).

En ce qui concerne d'autres récurrentes à tiques, le rôle des animaux réservoirs de virus est plus ou moins facile à démontrer.

L'Ornithodoros tholozani est un habitant fréquent des

terriers des divers rongeurs; il est probable que ces derniers constituent des réservoirs du *Sp. persica*. Brumpt (1935), croit que le spirochète découvert chez les cobayes du Pundjab par Knowles est identique à celui de l'Asie Centrale.

En ce qui concerne la fièvre récurrente sporadique des Etats-Unis (*Sp. turicatae*), Mayer a trouvé dans le sang de neuf chipmunks et deux écureuils sur plusieurs centaines examinés, des spirochètes identiques à ceux du sang des malades.

Dans le cas du *Spirochaeta Venezuelensis*, Brumpt (1921), les recherches de Clark, Dunn et Benavides (1931), ont établi qu'à Panama certains Ouistitis sont infectés par ce spirochète ainsi que des Tatous, deux veaux (sur six examinés) et un cheval. Le rôle pathogène pour l'homme de ces spirochètes trouvés naturellement était établi par les mêmes auteurs.

L'homme doit être considéré dans certaines spirochéto-ses à tiques, comme le principal réservoir de virus.

Catanéi (1923), signale une infection sanguine à spirochètes de longue durée sans symptômes apparents chez des enfants indigènes algériens.

Brumpt insiste sur l'importance du réservoir humain dans le cas du *Sp. duttoni* et *Sp. venezuelensis*.

Dans la fièvre récurrente cosmopolite, l'homme et les poux semblent être des réservoirs de virus exclusifs.

CONSERVATION DU VIRUS DANS LE CERVEAU

Buschke et Kroo (1922) ont pu démontrer par leurs expériences sur souris avec la fièvre récurrente russe que le virus pouvait être trouvé sous une forme encore infectieuse dans les cerveaux des animaux complètement immunisés et en apparence guéris. Des communications antérieures de Plaut et Steiner ont été à ce sujet d'un intérêt particulier ; ces auteurs ont pu constater, lors de leurs inoculations de la fièvre récurrente aux paralytiques généraux, la présence des spirochètes dans le liquide céphalo-rachidien bientôt après le premier accès fébrile et même à une période où les spirochètes n'étaient plus démontrables dans le sang.

Werner (1924), Steiner et Schauder (1925) confirment les travaux précédents. Tamioka (1924) ayant expérimenté avec le virus russe de Buschke et Kroo constate que la virulence du cerveau ne dépassait pas cinquante jours. Par contre, dans ses nombreuses expériences avec la récurrente africaine sur les souris et les rats, la plupart des auteurs cités considèrent la persistance du germe infectieux dans le cerveau comme un phénomène constant.

En ce qui concerne la technique à suivre dans les inoculations de la matière cérébrale, Schander donne certains conseils. Il est généralement admis que l'immunité est humorale, c'est-à-dire qu'elle n'est efficace qu'en partant du sang (anticorps et lysines).

Il est donc nécessaire, dit l'auteur, pour obtenir des résultats d'expérience certains, d'exclure les propriétés destructives du sang. Pour éviter cet effet, il faut que le sang, à savoir le sérum contenu dans le cerveau soit éliminé entièrement par une saignée à fond des animaux d'expérience et que la surface du cerveau soit lavée à plusieurs reprises dans de l'eau physiologique. Cette opinion de Schander est basée sur les observations de Steiner et Steinfeld (1925), que les spirochètes du broyat du cerveau perdent leur pouvoir inoculant au contact du sérum immunisateur (une seule expérience a été faite à ce sujet). Par contre Beunders et Van Thiel obtiennent dans plusieurs expériences des infections identiques malgré le contact du sérum immunisateur (1928). Au laboratoire de Parasitologie, nous avons exécuté de très nombreux passages du cerveau avec des souches différentes et cela nous a amené à employer une technique différente.

Nous avons toujours procédé par décapitation de l'animal, par la mise à nu du cerveau et par broyat de celui-ci sans prendre des précautions rigoureuses d'élimination des traces de sang. Les résultats étaient toujours positifs avec des virus tels que le *Sp. hispanica*, *Sp. duttoni*. Avec le *Sp. Novyi*, nous avons pu obtenir 70 % de résultats positifs.

L'immunité dans le cas du *Sp. hispanica* est bien durable chez les cobayes, non moins que la persistance de ce germe dans le cerveau. Dans une expérience inédite nous avons pu dépasser de peu la limite de 447 jours obtenue avec ce virus dans le cerveau des cobayes par Velu, Balozet et Zottner (1931). La persistance du pouvoir infectieux du système nerveux central dans le cas du *Sp. Novyi* dépassait 5 mois chez les rats. Et enfin, malgré tous les soins préconisés par Schauder, appliqués seulement dans nos passages des cerveaux de souris guéries du *Sp. recurrentis*, nous n'avons obtenu aucun résultat positif. Pourtant l'immunité de ces souris semble être très solide. Les deux derniers virus *Sp. Novyi* et *Sp. recurrentis* qui font l'objet du présent travail offrent des caractères biologiques différents.

De nos expériences, nous avons dégagé une conception personnelle sur les virus récurrents neurotropes : tout se passe comme si des spirochètes séro-résistants échappaient à la destruction dans la circulation générale, traversaient les parois des vaisseaux pour aller, par un tropisme particulier, se localiser dans le tissu nerveux. Ce nouveau virus du cerveau isolé pour ainsi dire biologiquement du précédent, montre une adaptation plus ou moins parfaite à la cellule nerveuse. Mais en même temps qu'il s'adapte à son nouvel habitat, sa virulence s'atténue pour diminuer considérablement au bout de plusieurs passages. Nous avons constaté ce dernier fait à plusieurs reprises au cours de nos recherches et nous y reviendrons dans la partie du présent travail consacrée à l'expérimentation. Nos résultats confirment d'ailleurs les études de Lagrange sur la phase nerveuse de la fièvre récurrente expérimentale à *Spirochaeta Duttoni* (1931) et celles de Mathis et Durieux sur la persistance de *Sp. duttoni* var. *crocidurae* dans le cerveau de souris infecté expérimentalement (1931). L'idée, due à Prigge, de la fuite d'un certain nombre de spirochètes à la recherche d'un bon abri dans le tissu nerveux à l'écart du sérum sanguin nous paraît un peu trop simple et finaliste. Nous croyons bien au fait qu'il s'agit de spirochètes séro-résistants. Mathis et Durieux ont constaté, en effet, *la persistance des spirochètes* (var. *crocidurae*) dans la rate des souris — où le contact avec le sang est pourtant constant *jusqu'au 165^e jour*.

Un autre problème qui se pose est celui de la forme sous laquelle les spirochètes se conservent dans le système nerveux central. Les avis sont partagés à ce sujet. Certains auteurs, comme Kroo, Jahnel et Kritschewky, admettent qu'il y a si peu de spirochètes restés dans le cerveau qu'ils échappent à un examen microscopique. Levaditi et Anderson concluent de leurs résultats négatifs que le virus (*Sp. duttoni*) revêt dans le tissu nerveux une forme qui n'est certainement pas la forme spirillaire proprement dite. Selon toute probabilité, il s'agirait d'une phase invisible de

virus intimement associé à la cellule nerveuse. Des auteurs, comme Rosenholz, Owsjannikow et Trefilow (1929, parlent de relations symbiotique du germe avec le tissu (Neurobiose).

Le virus expérimenté par Levaditi et Anderson (*Sp. duttoni*) dans la phase névraxique de son évolution est facilement adsorbé par les pores des filtres en verre comprimé, même lorsque ces pores sont relativement perméables (dimensions minima, 15 μ ., maxima, 21 μ). Il ne réussit à traverser ces pores que si leurs dimensions sont énormes (25 μ ., 36 μ .).

Beunders et Van Thiel (1932), dans leurs travaux récents, ne confirment pas l'opinion des partisans d'un stade invisible ou granulaire des spirochètes. Ils croient qu'il n'y a pas des preuves suffisantes pour soutenir une telle hypothèse. En effet, un examen négatif ne permet pas toujours de supposer que les spirochètes se sont transformés en formes invisibles ou en granules. Ces derniers n'en seraient d'ailleurs que des formes de dégénérescence.

Van Thiel a recueilli des gouttes d'un filtrat de culture de spirochètes (Spirochètes de l'eau) datant de 3 jours. Il a remarqué que ces gouttes cultivées séparément dans des petits tubes ne donnaient pas toutes des cultures positives. Il n'y a que celles qui ont eu au moins un spirochète qui ont permis d'obtenir une culture riche en germes visibles « sous la forme spirillaire proprement dite ». Les granules ou un spirochète à mouvements atténués et paresseux ne suffisent pas pour ensemenecer le milieu de culture.

D'autre part, ils ont réussi à infecter des souris avec un seul spirochète. Enfin, Van Thiel et Beunders (1932) ont trouvé quelques rares spirochètes chez des souris immunisées dans les coupes de cerveau imprégné au nitrate d'argent d'après la méthode de Steiner.

Le virus expérimenté était un *Sp. duttoni* de provenance de Hambourg (1906), dont la persistance dans les cerveaux des souris était de 100 %. La durée du pouvoir infectieux

de l'encéphale atteignait 409 jours. Le cerveau chauffé au delà de 44° n'était plus virulent.

Une souris inoculée avec la matière cérébrale présente une inoculation plus longue que celle ayant subi un passage direct avec du sang virulent. Ce dernier fait, constaté déjà par Mathis et Durieux, et que nous avons pu nous-même souvent observer, serait dû au petit nombre de spirochètes localisés dans le système nerveux central.

Prigge et Rothermundt ont voulu établir un rapport entre la persistance du germe dans le cerveau et sa virulence. Un germe plus virulent opposé à un faible développement d'anticorps dans le sang donnerait des infections résiduelles de cerveau de plus longue durée. Hiroki (1932) ayant expérimenté avec une souche de récurrente de Mandchourie très virulente pour l'homme et la souris, compare ce virus et la souche africaine. L'auteur a infecté 42 souris et aucune n'a montré de cerveau virulent 32 jours après l'inoculation. D'autre part, un singe seulement a pu conserver ce germe dans le tissu nerveux 60 jours. Ces expériences ne confirment donc pas la thèse de Prigge et Rothermundt.

On est ainsi autorisé à conclure que la persistance de virus dans le cerveau est l'effet d'une propriété neurotrophe spécifique du germe récurrent (Levaditi). La nature de ce neurotropisme est loin d'être expliquée. Semzova (1932) montre l'influence d'une action chimique exogène, celle de l'alcool, qui favorise la persistance des spirochètes dans le système nerveux.

D'une façon générale, si l'on considère l'habitat des spirochètes, on peut diviser celui-ci artificiellement en deux catégories entre lesquelles il y a tous les termes de transition et au point de vue biologique, continuité. Ces catégories d'habitat comprennent à leur deux dômes d'une part les milieux de conservation et d'autre part des milieux offrant au germe la possibilité d'accomplir une ou plusieurs fois son cycle évolutif récurrent.

Pour les fièvres récurrentes, le cerveau semble être sur-

tout un milieu de conservation où la virulence du germe s'atténue avec le temps. Rien n'est pourtant absolu en biologie. Le *Spirochaeta pallida* est susceptible de donner des poussées spirillaires dans le cerveau, d'où la symptomatologie de la paralysie générale. Et le *Spirochaeta duttoni* est à ce point de vue rapproché par analogie du *Sp. Pallida* par Levaditi, Anderson, Selbie et Schoen.

TRANSMISSION

1° GÉNÉRALITÉS.

Nous avons adopté dans le chapitre précédent au point de vue tel, que, dans l'habitat des spirochètes, on doit envisager : d'une part les milieux de conservation, et d'autre part les milieux qui permettent à ces germes de se multiplier et d'évoluer. Nous croyons que cela est vrai, aussi bien pour les vertébrés que pour les invertébrés.

Il est erroné d'admettre ici la notion de l'hôte intermédiaire. Qu'il s'agisse de l'homme, de l'animal ou de l'arthropode transmetteur, il n'y a que des porteurs sains ou malades du virus récurrent. Nous disons que le pou ou tel ornithodore vecteur est malade lorsqu'après une période d'incubation il fait une première crise où des spirochètes métacycliques apparaissent en grand nombre, contrastant avec la petite quantité des germes ingérés primitivement. Il y a peut-être plusieurs récurrences chez ces arthropodes particulièrement sensibles à l'infection.

D'autre part, la punaise ne fait que conserver les spirochètes quelques jours dans le tube digestif, et ceux qui reparaissent dans la cavité générale au bout de 6 ou 7 jours dépendent en nombre de la richesse des spirochètes renfermés dans le sang absorbé. Chez certains ornithodores, on peut également observer une très longue conservation du virus sans apparition des germes métacycliques. Nous avons pu conserver au laboratoire de notre Maître E. Brumpt le *Sp. recurrentis* chez *O. moubata* au moins pendant 14 mois. Cette tique ne permet la transmission de cette souche que par broyat et jamais par piqûre. Les deux phénomènes : conservation et évolution des germes peuvent

coexister chez le même hôte arthropode — celui-ci pouvant faire une maladie fruste et même inapparente. Il n'y a donc pas lieu de les séparer d'une façon absolue.

Nous avons énuméré ci-dessus, dans l'étiologie des fièvres récurrentes, les hôtes vecteurs qui transmettent naturellement les spirochètes à l'homme.

MÉCANISME DE TRANSMISSION DES FIÈVRES RÉCURRENTES.

Il nous reste à étudier le mécanisme de transmission des fièvres récurrentes et le problème du cycle évolutif des virus correspondants dans l'organisme des invertébrés. C'est un fait rare que celui de la pénétration d'un microbe à travers la peau intacte. Il a suffi à Nattan-Larier de laisser quelques gouttes de sang infecté, en contact pendant une vingtaine de minutes avec la peau dénudée, pour voir, chez des rats blancs, la maladie se produire. A travers les muqueuses, la pénétration serait encore plus facile. Marchoux a confirmé ces expériences par des faits du même ordre, relatifs à la peste aviaire, qu'on réalise facilement par le dépôt d'une gouttelette de sérum virulent dans le bec, dans le cloaque ou sur la conjonctive.

La voie conjonctivale a été, depuis, très souvent employée dans les infections expérimentales à spirochètes.

Comment les invertébrés transmettent-ils la spirochètose à l'homme ? Nicolle, Blaisot et Conseil ont mis en évidence ce mécanisme pour la fièvre récurrente à poux (1912). Les poux ne donnent jamais cette maladie par piqûre. Les auteurs citent le cas d'un homme ayant reçu 40.000 piqûres de ces ectoparasites infectieux sans aucune suite pathologique. Chapcheff et ses collaborateurs ont reçu 6.000 piqûres.

Les poux spirillaires « sont écrasés au cours du gratage », et le produit virulent de leur cœlome est ainsi inoculé au niveau de la peau écorchée par les ongles. Cet insecte est très fragile et il suffit de lui arracher une patte ou la tête pour permettre à l'hémolymph de s'écouler.

Pour le *Sp. duttoni*, le mode d'infection de l'homme et des animaux est bien connu (Dutton et Todd, 1905). Les spirochètes sont éliminés dans le liquide coxal et les déjections de la Tique (*O. moubata*) gorgée de sang. Ces excrétions arrivent au contact de la plaie faite par le rostre et les spirochètes pénètrent ainsi dans l'organisme. Certains doivent pouvoir pénétrer directement à travers la peau ramollie par les excréments des *Ornithodoros*, puisque les germes du sang virulent peuvent traverser la peau du rat.

O. papillipes fournit un autre exemple de transmission pour la récurrente du Turkestan. Cette Tique inocule la maladie avec le contenu des glandes salivaires. E. Brumpt observe des infections à Récurrente du Texas chez des souris et des rats ayant été piqués par des *Orn. turicata* sans émission de liquide coxal (1933).

CYCLE ÉVOLUTIF DU GERME CHEZ L'HÔTE INVERTÉBRÉ.

Le cycle évolutif du germe chez l'hôte invertébré pose un problème d'un grand intérêt.

Blanc, dans sa thèse (Les Spirochètes, leur évolution chez les Ixodidae, 1911) développe les idées de Leishman sur la transformation granulaire et le cycle invisible des spirochètes.

Nicolle, Blaisot et Conseil ont décrit ce cycle évolutif en se basant d'une part sur une période de latence négative chez les poux, et d'autre part sur la réapparition brusque des spirochètes métacycliques très nombreux dans la cavité générale de l'insecte à partir du sixième jour après le repas infectieux.

Les conclusions de Nicolle et Blanc (1914-1916) en ce qui concerne ce problème, peuvent se résumer ainsi :

1° Chez les poux, les spirilles disparus du tube digestif dès les premières heures qui suivent le repas, reparaissent le sixième jour au plus tôt dans la cavité générale à la température

de 20° ; leur présence a pu être reconnue jusqu'au vingt-cinquième jour.

Au début, ces spirochètes métacycliques, très mobiles, sont plus grêles et plus courts que ceux du sang des malades, mais ils se développent en quelques jours et deviennent semblables à ces derniers.

2° Les auteurs ayant joint leurs résultats d'expériences à ceux de Sergent et Foley constatent la virulence des poux le lendemain du repas infectieux jusqu'au quinzième jour, surtout marquée le sixième jour. Elle y semble constante ; plus tôt, elle manque et souvent plus tard elle devient exceptionnelle.

3° Il n'y a aucun parallélisme entre la présence des spirochètes visibles chez le pou et la virulence de son broyat. Le minimum de virulence correspond au stade adulte des spirochètes.

4° Il s'agirait donc d'une évolution de la forme invisible active à une forme visible inactive. La virulence et la propriété de se multiplier seraient le privilège presque exclusif des formes invisibles.

Le sort des spirochètes récurrents ingérés par les poux a été suivi par Nicolle et Lebailly sur des coupes de poux traitées par les méthodes appropriées (Cajal-Levaditi, 1919). Hatt accomplit le même travail pour les spirochètes évoluant chez les *Ornithodores*.

Une heure après l'ingestion de sang riche en spirochètes, on retrouve ces spirochètes dans le contenu intestinal ; une heure plus tard, ils ont envahi les cellules épithéliales. La disparition des spirochètes se fait plus ou moins vite ; parfois il n'y en a plus au bout de trois jours ; d'autres fois, il en persiste beaucoup plus longtemps. En tous cas, on peut assister à l'intérieur des cellules épithéliales à la fragmentation de ces spirochètes et à leur transformation en granules. L'envahissement du liquide coelomique des tiques a lieu à des temps variables ; vers le vingtième jour (Hatt cite un cas exceptionnel où il aurait déjà eu lieu le sixième jour). L'auteur cite encore le cas d'un ovaire de tique adulte, dont un

ovule renfermait des nombreux spirochètes, ainsi que des bâtonnets et des granules. (1931)

Il y a lieu d'ajouter à cette série d'expériences celles de Rosenholz (1927), Czarkowska, Blank, Weissberg (1930) sur le rôle des punaises dans l'épidémiologie de la fièvre récurrente.

1° Les punaises infectées de récurrente européenne et africaine sont porteurs de virus pendant une période très longue.

2° Après que les spirochètes ont pénétré dans l'estomac de la punaise, une partie de ces derniers pénètre immédiatement à travers la paroi stomacale dans la cavité du corps où ils trouvent des conditions d'existence favorables ; les spirochètes ne se modifient pas biologiquement dans le corps de la punaise.

3° Les spirochètes qui n'ont pas pénétré à partir de l'estomac dans la cavité générale de la punaise, sont détruits en peu de temps dans l'estomac même.

4° Le dépôt d'une émulsion de punaises ou de leur hémolymphe sur la peau épilée et sacrifiée des souris provoque, jusqu'au soixante deuxième jour après l'infection des insectes, une infection chez la souris.

La méthode de la ponction des punaises remplace la conservation si coûteuse d'une souche des spirochètes sur animaux.

La punaise répond à toutes les exigences qui sont demandées à un transmetteur ; il est par conséquent difficile d'exclure son rôle dans la propagation de cette infection.

Nous pouvons développer ici les idées générales annoncées au début de ce chapitre.

Comme chez les hôtes vertébrés, il s'agit également chez les arthropodes vecteurs des porteurs sains ou malades des spirochètes. Les poux et certains ornithodores font après le repas infectieux une période d'incubation de durée variable. Cette période peut être négative. Les expériences de Chapcheff confirment ce fait. Cet auteur signale toutefois qu'aucun des poux nourris sur des récurrents en période

d'apyrexie n'a montré de spirilles (1925). D'autre part, de nombreux auteurs n'ont pas constaté de période négative d'incubation : Sergent et Foley (1914), Toyoda pour les poux (du 2^e au 9^e jour), Kleine et Krause (1932) pour les tiques (du 3^e au 8^e jour), Brumpt (1933) pour *O. turicata* (du 2^e au 18^e jour).

L'examen du sang des malades atteints de fièvre récurrente, prélevé pendant les périodes d'apyrexie a toujours été négatif. Mais le sang inoculé aux singes les a infectés dans tous les cas (Sergent et Foley, 1914).

La durée de l'incubation est d'autant plus courte que le sang inoculé a été prélevé au convalescent à un moment plus tardif de la période d'apyrexie. Pour les auteurs, ce fait est favorable à l'idée d'une évolution périodique du virus dans l'organisme, évolution qui aurait une durée de 8-10 jours en moyenne. Les mêmes auteurs précisent en faisant marcher de pair l'examen microscopique de poux écrasés et l'inoculation de ces matériaux à des singes, que, pendant les 8 jours qui suivent le repas infectant, le corps des poux ne contient pas des spirilles visibles. Néanmoins, les poux des 8 premiers jours contiennent un virus infectant. Ils concluent à l'existence, outre la forme spirillaire, d'une autre forme très petite, également virulente.

L'évolution de cette forme durerait chez l'homme comme chez le pou, 8 jours en moyenne.

Les recherches de Sergent et Foley ne semblent pas confirmer le type évolutif décrit par Nicolle et ses collaborateurs. La période négative d'incubation n'existe pas souvent et ne peut pas être le critérium du cycle évolutif du virus récurrent. Que ce cycle soit connu comme faisant intervenir une forme visible mais très rare et très difficile à déceler ou sous une forme invisible, personne n'en conteste l'existence même. En effet, si la virulence ne manque pas, elle subit toutefois certaines fluctuations et les germes sont susceptibles à un moment donné d'une multiplication intense et d'une grande activité pour diminuer et disparaître jusqu'à la nouvelle rechute.

SPÉCIFICITÉ RELATIVE DANS LA TRANSMISSION DES SPIROCHÉTOSES

Dans le chapitre de l'étiologie des fièvres récurrentes, nous avons indiqué les différentes espèces d'arthropodes vecteurs qui transmettent spécifiquement dans la nature certaines récurrentes. Mais cette spécificité est relative. E. Brumpt (1908) transmet le *Sp. duttoni* par *Orn. savignyi* et d'autre part le *Sp. duttoni* (virus abyssin) et le *Sp. gallinarum* par *O. moubata*. Le même auteur (1926) transmet le *Sp. duttoni* (var. *crocidurae*) par *O. moubata* et *O. marocanus* et le *Sp. hispanica* par *O. moubata*, *Haemaphysalis inermis* et *O. marocanus*.

Nicolle et Anderson (1926 et 1930) confirment cette indifférence relative des Ornithodores, même lorsque la tique et le spirochète mis en présence ne sont pas appelés à se rencontrer dans la nature. Les auteurs ont transmis par la même espèce de tique *O. moubata* les Spirochètes : *S. hispanica*, *S. Normandi*, *S. Sogdiana*, *S. gondii*, *S. gallinarum*, et le même spirochète par *O. savignyi*, *O. erraticus*, *O. Normandi* et *O. papillipes*. Il n'y aurait pas d'adaptation expérimentale des spirochètes récurrents à d'autres invertébrés piqueurs que ceux qui appartiennent au genre qui le transmet dans la nature. Les auteurs ont pourtant obtenu une adaptation imparfaite du *Sp. hispanica* au pou et Mathis celle de *Sp. duttoni* au même insecte.

Talice (1929), dans son travail sur le rôle du *Pediculus vestimenti* dans la transmission de la fièvre récurrente espagnole conclut que la transmission du *Sp. hispanica* par

les poux apparaît fort difficile. A l'exception d'un cas d'interprétation douteuse chez l'homme, l'auteur n'a eu que des résultats négatifs tant en opérant sur l'homme (7 cas) que sur les animaux (13 souris, 7 rats, 1 singe). Les expériences de Talice (1929) confirment celles de Brumpt (1927) où 4 paralytiques généraux ayant reçu des scarifications du broyat de centaines de poux infectés n'ont pas présenté de fièvre récurrente.

L'indifférence dans la transmission des spirochètes à l'homme ne semble pas être la même chez les ornithodores et les poux. Même les ornithodores ne sont pas complètement indifférents. Les travaux récents de Brumpt sur les récurrentes du Texas (1933) et du Turkestan (1934) montrent jusqu'à quel point on a le droit d'affirmer seulement une indifférence relative des ornithodores dans la transmission des fièvres récurrentes.

Nicolle et Anderson croient qu'en règle générale les ornithodores infectés à l'état adulte ne transmettent pas leur infection par piqûre (il y a des exceptions, par exemple *O. savignyi*). Les ornithodores infectés à l'état nymphal, la transmettent par leurs piqûres jusqu'au moment où ces nymphes deviennent adultes.

Brumpt constate que de nombreuses espèces de tiques (*O. turicata*, *O. papillipes*, *O. maroccanus*, etc.), sont susceptibles de transmettre l'infection aussi bien à l'état adulte qu'à l'état nymphal. Kritschewski et Dvolaitzkaya-Barischewa confirment ce point de vue en transmettant le *S. recurrentis* et le *S. hispanica* avec des *O. papillipes* adultes.

Nous avons insisté à propos du réservoir de virus sur le rôle de l'infection héréditaire chez les invertébrés. Cette transmission héréditaire peut passer à travers plusieurs générations.

IMMUNITÉ

Les types sérologiques et antigéniques produits par les spirochètes peuvent varier à l'infini. Ces germes offrent ainsi un intérêt biologique considérable.

Kudicke, Feldt et Collier (1925) trouvent que les spirochètes isolés chez l'homme dans l'intervalle des crises successives et inoculés aux souris constituent autant de souches différentes non seulement entre elles, mais encore de la souche original (1925).

Cette différenciation remarquable du virus contraste avec la tendance que présentent des spirochètes différents à se rapprocher les uns des autres après avoir subi de nombreux passages. Les mêmes auteurs constatent que des souches isolées en même temps du sang et du liquide céphalo-rachidien sont différentes les unes des autres.

Ces résultats ont été confirmés par Meleney (1928) et Russell (1933) au sujet de la variété des souches d'une même récurrente. Cette différenciation s'étend également à la biologie des germes chez la tique. Kroo constate que le séjour des spirochètes (*Sp. recurrentis*) chez *O. moubata* lui a donné un type rérologique distinct (1926).

Nicolle et Anderson admettent la spécificité individuelle des spirochètes de la fièvre récurrente hispano-africaine. Ils caractérisent le groupe des spirochètes par la communauté de l'agent de transmission naturel et des propriétés pathogènes ; mais ils distinguent autant de types individuels qu'il y a d'exemplaires étudiés dans un groupe de spirochètes (1932).

Les mêmes auteurs ont établi l'homogénéité des spiro-

chètes du groupe *Duttoni* (1929). Ce dernier fait a été contesté par Dubois dans sa note sur la pluralité des souches chez *Sp. duttoni* (1931). Par confrontation immunologique de plusieurs souches, il y aurait immunité vis-à-vis de la souche homonyme et absence d'immunité vis-à-vis de la souche hétéronyme.

Tous les auteurs sont d'accord pour penser que l'homme et l'animal guéris après plusieurs rechutes de la spirochètose, présentent une certaine immunité plus ou moins durable vis-à-vis de la même souche de récurrente.

Jarusow a observé, au cours d'une épidémie en Russie, qu'un tiers des malades se réinfectaient. La maladie ne se traduisait alors que par une seule crise. La réinfection la plus rapide a eu lieu après 37 jours. Sergent et Foley croient chez l'homme à une immunité de longue durée. Sagel, Werner et Plaut ont constaté chez des paralytiques généraux justiciables de récurrenthérapie, une immunité atteignant plusieurs années. Il est possible que l'atteinte syphilitique contribue à prolonger l'immunité dans ces infections artificielles (Ruge). Chez les animaux, cette immunité semble moins durable. Nicolle et Blaisot réinfectent des singes après 6 ou 7 mois, Sergent et Foley après 4 mois.

Au cours des nombreuses épreuves d'immunité que nous avons exécuté sous la direction de notre Maître, le professeur E. Brumpt, nous avons pu observer chez les rongeurs (cobayes, rats, souris), une immunité dont la durée était de 2 mois en moyenne jusqu'à 16 mois. Pour les épreuves d'immunité directe, le critérium valable de réinoculation peut être déterminé pour chaque espèce de fièvre récurrente et particulièrement pour chaque souche. Par contre, dans le cas de l'immunité croisée, les réinoculations doivent être pratiquées, d'après Nicolle et Anderson, 10 jours après la disparition des spirochètes de la circulation sanguine.

Le meilleur procédé, pour constater l'immunité, consiste à réinoculer les sujets guéris. D'autres épreuves ont été préconisées dont la valeur a été discutée par plusieurs auteurs.

Hélène Sparrow, Lumbroso et Lapidari ont obtenu dans l'étude comparative de quelques spirochètes récurrents par la méthode de l'agglutination des résultats superposables à ceux des réinoculations (1928).

Nous ne ferons que citer le phénomène de Pfeiffer, les propriétés protectrices des antisérums : la réaction de fixation du complément et enfin le phénomène d'adhésion des thrombocyto-barines. Ce dernier, qui porte le nom de phénomène de Rickenberg, a été observé par cet auteur avec des trypanosomes. Brussin a bien étudié cette épreuve avec les spirochètes qui, altérés par l'addition d'un antisérum, s'agglutinent ou adhèrent aux hémato-blastes (1925).

Bjelokoff et Schuhalter (1922) se sont servi des tubes de culture pour l'étude de la spirolyse. Les auteurs ajoutent au tube de culture du sérum frais de malade ou de convalescent. Déjà, une demi-heure après, on observe le phénomène d'agglutination des spirochètes avec leur immobilisation et fragmentation en granules. Dans les tubes témoins ce processus dure de 6 à 8 heures. A la fin de chaque crise, ces propriétés spirolytiques s'intensifient, tandis qu'elles diminuent au début de chaque crise. Ce procédé permet le diagnostic par la culture surtout dans le cas où il y a très peu de spirochètes dans le sang. C'est aussi un moyen précieux de diagnostic rétrospectif de la fièvre récurrente.

IMMUNITÉ HÉRÉDITAIRE.

Nous avons rencontré à ce sujet de très intéressants renseignements dans la note de G. Lavier (1925) : « Infections héréditaires par les parasites animaux ». D'après l'auteur, la rencontre du spirochète de la récurrente *Sp. recurrentis* dans le sang du fœtus ou du nouveau-né, a été faite de longue date ; c'est historiquement une des premières preuves de passage d'un microorganisme à travers le placenta. Les observations d'Albrecht (1880), Spitz (1880), Albrecht (1884), et Marmurowski (1894), seraient concluantes à cet égard.

Breinl et Kinghorn (1906), puis Nattan-Larrier (1911), en expérimentant avec le Sp. d'Obermeier et le Sp. de Dutton, établissent nettement « la spirillose héréditaire et l'immunité congénitale ». L'auteur constate en résumé :

1° Les petits d'une femelle inoculée de spirillose peu de temps avant la mise bas, ne possèdent aucune immunité dans les premiers jours qui suivent des spirilles de la mère au fœtus. L'immunité toujours tardive n'est acquise qu'après que l'hérédo-contagion a déterminé chez le nouveau-né une infection spirillaire.

2° Lorsque l'inoculation est pratiquée sur une femelle au début de la gestation, le fœtus est atteint d'une infection spirillaire qui évolue avant la mise bas et confère au petit l'immunité congénitale.

3° Les petits nés d'une femelle spontanément réfractaire au spirille de la fièvre récurrente ne se sont pas montrés à l'abri de l'infection spirillaire. Nous reviendrons sur ces résultats dans la partie expérimentale du présent travail.

Miki constate dans 2 à 7 % d'infections maternelles, que les petits s'infectaient au moment de leur naissance. Cette infection ne serait pas due au passage des spirochètes par le placenta, mais au traumatisme de la mise bas qui mêle le sang maternel et fœtal. (1925)

Remlinger et Bailly (1930) ne confirment pas les résultats de Miki. Les auteurs constatent l'infection à *Sp. hispanica* chez le fœtus par inoculation du broyat de celui-ci au cobaye (infection in-utéro). Les spirochètes semblent traverser le placenta à toutes les époques de la gestation. L'infection ne serait jamais transmise par le lait des animaux infectés.

Russel ayant isolé plusieurs souches de rechutes au cours de la même fièvre récurrente, cite un fait intéressant. De jeunes *Cricetomys gambianus* étaient porteurs d'une immunité héréditaire limitée seulement à la souche dont était atteinte la mère peu de temps avant la naissance de ses petits (1933).

NATURE DE L'IMMUNITÉ.

La valeur protectrice des sérums des animaux immunisés a été démontrée par Novy et Knapp (1901). Les mêmes idées furent soutenues ensuite et développées par d'autres savants tels que Sergent et Foley, Gillot et Béguet (1914), Marcinowski (1922).

D'autres auteurs sont d'une opinion différente. Aristowsky et Höltzer considèrent l'agglutination comme un phénomène cyclique qui se déroule dans l'organisme contaminé de la même façon que dans les cultures en milieu artificiel. Kroo et Buschke soutiennent que l'immunité est due à la résistance de quelques spirochètes dans certains organes, en particulier dans le cerveau. Bruynoghe et Dubois adoptent le même point de vue et croient que l'immunité de longue durée serait liée à la présence des spirochètes dans le cerveau.

Il est possible que la persistance des germes dans le système nerveux ait une certaine influence sur l'immunité. Au cours de nos recherches, nous avons pu souvent constater un parallélisme entre ces deux phénomènes. Toutefois notre souche de *Sp. recurrentis* qui ne semble pas être neurotrope immunise fortement les souris.

Sans doute le rôle le plus important dans l'immunité doit être attribué à la production des anticorps et des lysines dans le sang. Le système réticulo-endothélial, dont la rate est le siège principal, y joue un rôle très actif. C'est la théorie humorale de l'immunité.

Meleney (1928) puis Kalajew (1931) ont démontré l'importance du système réticulo-endothélial dans la fièvre récurrente. La destruction des spirochètes se ferait par lyse. La phagocytose aurait une moindre importance. Kritschewski et Rubinstein apportent d'autres faits (1931). Des souris infectées par les spirochètes de Dutton et ayant subi trois accès de fièvre récurrente furent splénectomisées et injectées avec du carbonate de fer (blocage du système ré-

ticulo-endothélial). Malgré l'extirpation ou l'inactivité d'un grand nombre d'histiocytes, les animaux se sont montrés réfractaires à une nouvelle infection, par les spirochètes. Cette immunité est due, d'après l'auteur, aux anticorps produits par quelques histiocytes. Dans un travail relativement récent (1933), Kritschewski et Awrech critiquent la doctrine phagocytaire. Plusieurs souris furent inoculées par les auteurs avec des spirochètes de Dutton (souche Brazzaville), et après avoir subi trois accès, injectées dans la veine avec une émulsion de ces mêmes spirochètes (20 à 25 parasites par champ), puis sacrifiées 5, 10, 15, 30 ou 60 minutes après l'injection. Les spirochètes se trouvaient rarement dans les monocytes libres ou fixes. Le même phénomène est constatable *in vitro*. Les auteurs en concluent que la phagocytose ne joue aucun rôle dans la destruction des spirochètes.

Kartacheff (1925), dans ses observations sur les globules blancs du sang au cours de la fièvre récurrente, constate que la formule d'Arneth indique une déviation vers la gauche manifeste pendant la poussée thermique, l'apyrexie et le début de la convalescence. C'est d'après l'auteur une preuve de l'excitation du système hématopoïétique et un argument en faveur de la théorie humorale. L'établissement de la formule leucocytaire plaide au contraire en faveur de la théorie phagocytaire. Le nombre absolu des polynucléaires neutrophiles diminue progressivement au cours de la maladie, puis devant la crise, tandis que celui des monocytes reste élevé même pendant la crise, montrant ainsi la part active prise par les phagocytes. Karwacki (1925), au cours des 80 examens du sang pratiqués à Varsovie sur des soldats atteints de fièvre récurrente, a observé les mêmes modifications de la formule leucocytaire.

Brussin et Rogowa (1929) ont étudié la pathogénie des recherches dans les fièvres récurrentes expérimentales à la lumière du phénomène d'adhésion ou de chargement des plaquettes (phénomène de Rieckenberg).

La modification des propriétés antigènes des spirochètes

tendrait à un retour à la forme antigène du départ, ce qui a pour conséquence de maintenir la teneur du sérum en anticorps dirigés contre celle-ci.

La guérison clinique est due aux anticorps dirigés contre l'ensemble des variétés antigènes apparues au cours des différents accès.

ÉLEVAGE DE L'HOTE INVERTÉBRÉ

1° ELEVAGE DES TIQUES

Pour conserver vivantes les tiques, nous avons employé les méthodes préconisées au laboratoire de Parasitologie par le Professeur Brumpt. Nous exprimons ici la plus profonde reconnaissance à notre Maître qui a bien voulu nous faire profiter de sa grande expérience sur toutes ces questions.

Les animaux ayant piqué sont lavés à l'eau, séchés sur du papier buvard et placés dans un tube de verre. Ce tube de verre d'environ 15 millimètres de diamètre sur 5 centimètres de longueur, renferme deux petits morceaux de papier buvard, l'un tassé au fond, l'autre plié en accordéon et dirigé suivant l'axe du tube. Celui-ci est bouché au moyen de coton cardé enveloppé de tulle. On ne devra pas trop tasser le coton de fermeture afin d'assurer le passage de l'air tout en empêchant la fuite des tiques. Un ou plusieurs de ces tubes sont placés dans une tube Borrel. Le couvercle est posé sur celui-ci avec un bout de coton cardé pour permettre à l'air de passer. Il est capital de placer dans le fond du tube Borrel du coton hydrophile sur une hauteur de 2 centimètres, bien tassé et imbibé d'eau, de façon à assurer une atmosphère saturée d'humidité.

Pour se rapprocher le plus possible des conditions naturelles, les tiques telles que l'*O. moubata*, sont placées le lendemain du repas dans de la terre. Dans ces conditions, il est facile de conserver pendant des mois et des années les animaux en étuve et d'obtenir des pontes et des mues.

Un des principaux objets de notre thèse étant la transmission du *Sp. Novyi* par les poux, nous nous sommes particulièrement préoccupé de l'élevage de ces ectoparasites. Nous nous proposons d'apporter ici quelques observations concernant la biologie des poux et surtout d'indiquer la technique permettant de réaliser un élevage prospère.

2° BIOLOGIE DES POUX.

Nous n'avons rien à ajouter aux observations faites par des auteurs comme G. Nuttall, Sikora, Bacot. Leurs travaux sur la physiologie, la biologie et l'anatomie du *Pediculus humanus* sont classiques.

Un fait domine la biologie de cet insecte. Il ne se nourrit bien que du sang de l'homme. Lorsque le pou se dispose à piquer, son appareil buccal qui au repos est invaginé, s'évagine pour s'enfoncer dans la peau. La gaine de la trompe pénètre la première, se fixe dans la peau au moyen de ses nombreux crochets et laisse passer ensuite les fins stylets de la trompe. Après avoir vidé dans le derme le contenu de leurs glandes salivaires les poux absorbent le sang. Pavlovski et Stein (1925) ont pu préciser ce phénomène et constater, qu'il y a deux sortes de glandes salivaires : l'une en forme de fer en cheval et l'autre en forme de grain de haricot. Les dernières seulement secrètent un produit toxique, qui provoque une vasodilatation locale et des phénomènes d'irritation. La peau devient rouge et on éprouve des démangeaisons. Les auteurs ont observé souvent un véritable processus inflammatoire avec apparition de vésicules ou de papules nécrotiques.

Nous avons pu observer sur nous-même l'action des piqûres des poux. Au cours de trois mois d'élevage, il n'y a que vers la fin de cette époque que la peau s'est hypersensibilisée. Elle réagissait localement par de véritables plaques urticariens donnant une sensation de cuisson.

Au début, nous n'avons constaté qu'une simple rougeur

de la peau accompagnée de démangeaisons. Cette sensibilisation particulière pourrait être due au dépôt des déjections des poux.

D'ailleurs, tous ces phénomènes d'irritation s'atténuaient et disparaissaient au bout de quelques heures. Mais, à la longue, la peau prenait une pigmentation brônâtre.

Pour avoir un élevage de plusieurs générations, il faut nourrir les poux sur l'homme. Le sang animal est en général toxique pour les poux. Sikora a observé que ces insectes peuvent prendre un seul repas partiel sur un cobaye, mais il en résulte au moins une mortalité de 50 %. Au cours de nos expériences, nous avons infecté des poux sur des rats malades. La mortalité, après ce repas infectieux, atteignait chaque fois la proportion de 90 %.

Les poux supportent relativement bien le sang du singe (Nicolle) et celui du porc (Nöller).

La durée d'un repas varie en moyenne de 4 à 20 minutes. Déjà 3 minutes après le début de l'absorption de sang on note l'apparition des déjections (sang digéré) sous la forme d'une poussière de couleur brônâtre foncée.

La durée de la croissance des poux varie essentiellement suivant le nombre des repas et la température. Nous avons maintenu notre élevage la nuit à une température de 35° et le jour soit à la même soit à 24°. Les poux prenaient un repas matin et soir d'une durée de 1 heure au moins. Dans ces conditions, l'éclosion des œufs a lieu de 6 à 10 jours et les 3 mues ne duraient que 15 jours en moyenne. Cette durée peut, d'après Sikora, quadrupler dans des conditions défavorables. La copulation a lieu aussitôt après la troisième mue ; elle dure 70 minutes. Sikora a vu la copulation se reproduire toutes les 24 heures pendant 11 jours. La première ponte s'effectue déjà 24 à 48 heures après la dernière mue. La femelle commence par déposer 3, 4 puis 8 et même 10 œufs par jour et le nombre total peut atteindre 200 œufs en 37 jours (Sikora).

Nous devons signaler ici une certaine particularité qui nous a permis de poursuivre facilement les expériences.

Pour infecter les insectes, nous avons fixé sur le ventre rasé du rat malade, un anneau en verre d'une hauteur de 2 à 3 centimètres. Le maintien de celui-ci en place était assuré par de la paraffine. On la fait couler sur du coton hydrophyle faisant le tour de l'anneau au niveau de son rebord extérieur au contact du rat.

Les poux ne grimpent jamais sur la paroi de verre. On évite ainsi leur dissémination dangereuse. En même temps, toujours au contact de l'animal, ils sont constamment sollicités à piquer. Il nous reste à indiquer la technique de l'élevage des poux.

Nous remercions ici le Docteur Langeron qui nous a aimablement communiqué certains conseils très utiles et a attiré notre attention sur les anciens travaux de Miss Catherine Foot au laboratoire de Parasitologie.

ELEVAGE DES POUX.

La technique de l'élevage des poux comporte deux dispositifs :

1° Une boîte que l'on met au moyen d'un bracelet autour de l'avant-bras ou de la jambe pour nourrir les poux (fig. 3)

2° Un bocal cylindrique qui constitue une sorte de chambre humide dans laquelle la boîte à poux est placée dans l'intervalle des repas. Ce bocal est toujours mis à l'étuve (à 30° ou 35°) (fig. 4).

a) La boîte (fig. 5) est faite en bois de noyer, qui n'est ni fragile, ni facilement influencé par des variations hygroscopiques. Deux pièces s'emboîtant l'une dans l'autre forment une sorte de cage circulaire (dimensions extérieures : hauteur, 1 cm. 2 ; diamètre, 5 cm. 5 ; dimensions intérieures : hauteur, 0 cm. 7 ; diamètre, 4 cm. 5). La pièce inférieure s'appliquant contre la peau représente un anneau de

0 cm. 7 de hauteur et 5 cm. 5 de diamètre. Au milieu de sa face externe est creusée une profonde et étroite rainure qui sert à attacher la soie à bluter bien tendue et collée ensuite sur le rebord inférieur de l'anneau. A travers les mailles de cette gaze fine, les poux ne peuvent passer que leurs trompes pour piquer.

La pièce supérieure (de dimensions identiques à la précédente) s'emboîte dans l'anneau décrit pour compléter la boîte. Elle sert de couvercle et présente du côté extérieur une paroi en bois, percée d'un orifice circulaire. Celui-ci, de 1 cm. de diamètre est destiné à laisser pénétrer l'air dans la boîte. Pour empêcher les poux de se sauver, on colle sur les deux faces du couvercle, au pourtour de l'orifice de la soie à bluter à mailles très fines. Le couvercle porte sur sa face externe deux ponts métalliques.

Nous avons pu nous servir au début de nos recherches de petites boîtes en os, mais la fragilité relative et les dimensions réduites de ce modèle nous empêchaient d'entreprendre un élevage sur une grande échelle (fig. 1). La boîte décrite plus haut s'est montrée à tous les points de vue suffisante.

b) Le bracelet est constitué par une courroie sur laquelle est fixée, par un de ses côtés une pièce de cuir percé d'un orifice circulaire ayant les dimensions de la boîte (fig. 3).

Cette pièce de cuir porte en outre du côté diamétralement opposé une fente dans laquelle s'engagera la courroie après avoir passé sous les ponts métalliques du couvercle. Ce dispositif permet ainsi d'appliquer avec force le couvercle sur la boîte et de maintenir le tout en place.

Le deuxième dispositif est composé d'un bocal de 8 cm. 5 de diamètre et de 15 cm. de hauteur. Il représente le principe de la chambre humide qui est aussi bien appliqué dans l'élevage des poux que dans celui des tiques.

On doit tasser dans le fond du bocal, sur une hauteur de 4 cm., du coton hydrophile bien imbibé d'eau. On s'arrange de façon à produire un creux bien central dans le coton pour y fixer un tube Borrel.

Aussitôt après le repas, il suffit de séparer la boîte du bracelet et de la poser sur le tube Borrel à l'intérieur de la chambre humide. Au cours de cette opération, il est vivement recommandé de tenir la boîte serrée entre le pouce et l'index pour ne pas permettre au couvercle de se détacher.

La soie à bluter est tournée vers l'intérieur du tube Borrel. Les déjections des poux passent ainsi par les mailles pour s'accumuler dans le fond du tube.

Nous avons joint ici quelques photos qui permettront de mieux se rendre compte de la disposition des différents appareils.

Il nous reste à indiquer quelques précautions à prendre dans l'élevage des poux.

D'après la technique de C. Foot, pour récolter les œufs, nous avons mis dans chaque boîte des cordonnets en fil de coton (dimensions : 1 cm. de longueur sur 0 cm. 1 de diamètre). Les poux se fixent sur ces cordonnets avec leurs pattes et y pendent.

Il est très important d'avoir à sa disposition plusieurs pièces de soie à bluter dont les dimensions varient de 0 cm. 03 à 0 cm. 1.

Pour l'élevage des larves, on se servira de la plus petite maille. (trois mailles correspondent à la taille d'une larve, qui mesure en moyenne 0 cm. 1).

On n'a pas besoin de changer la boîte contenant les larves pendant dix jours. Il est utile, en ce moment, de remplacer la soie à bluter par une autre pièce à mailles plus larges permettant aux nymphes de se mouvoir plus facilement.

Pour les adultes, les mailles de 0 cm. 1 suffisent largement.

Il est encore essentiel pour les adultes de faire le nettoyage ou l'échange de la boîte tous les cinq jours. Sans cette précaution, les œufs risquent d'éclore et les larves de se disséminer sur la peau à travers des mailles trop larges au moment du détachement de l'appareil.

Grâce aux dispositifs décrits et à toutes ces précautions, nous avons réalisé un élevage prospère, sans qu'aucun pou se soit échappé.

A partir de cent poux disponibles vers la fin du mois de février 1935, nous n'avons pu élever en quatre semaines au moyen des petites boîtes que trois cents poux.

Mais grâce aux grandes boîtes dont nous avons donné une description détaillée, nous avons pu obtenir à partir de la première génération, une deuxième génération d'environ deux mille cinq cents poux. On pouvait facilement élever dans chaque boîte deux cent cinquante à trois cents poux.

Tous les cinq jours, en procédant au nettoyage de la boîte nous avons isolé cinquante cordonnets chargés de près de quinze cents à deux mille œufs.

Ayant suffisamment de matériel pour nos expériences, nous avons arrêté l'élevage à la deuxième génération.

Nous avons cru intéressant de donner ici tous ces détails concernant la réalisation facile d'un élevage de poux neufs ou infectés avec la fièvre récurrente.

Cette méthode devrait évidemment comporter des précautions supplémentaires lorsqu'il s'agirait de poux infectés avec l'agent du typhus exanthématique.

SPIROCHAETA NOVYI

I. — TABLEAU GÉNÉALOGIQUE

Notre maître, le Professeur Brumpt nous a toujours enseigné le maintien rigoureux de la suite des passages dans des conditions où aucune confusion ne puisse se glisser. Nous pouvons reproduire ci-dessous cette suite des inoculations depuis l'arrivée du *Spirochaeta Novyi* au laboratoire de Parasitologie jusqu'à l'heure actuelle. Le virus rapporté par le Docteur Coutelen était au 3.000^e passage. Nous avons donc terminé nos expériences au 3.035^e passage.

Le point de départ de la présente généalogie est une souris inoculée par un broyat du cerveau d'un rat de Novy. Malgré l'infection très faible, après une incubation de onze jours, nous avons réussi le passage de sang de la souris 1027 xvi à la souris 37 xvii, et ensuite les inoculations ont été continuées sur des rats, animaux infiniment plus réceptifs.

Nous devons souvent revenir sur les détails de ce tableau en traitant les chapitres suivants.

Tableau généalogique du *Spirochaeta Novyi*

[illegible]

SP. NOVI, CHEZ L'HOMME.

Ce germe qui a été isolé à partir de l'homme en juillet 1905, s'est montré encore en 1908 pathogène pour lui, comme l'ont relevé des infections accidentelles de laboratoire (Bohne, Manteufel).

Le même virus s'est encore montré récemment pathogène pour l'homme, ainsi qu'il résulte des expériences suivantes :

Deux paralytiques généraux, justiciables de pyrèthothérapie furent inoculés avec ce germe. Malgré l'ancienneté de la souche (3.007^e passage à cette époque) la marche de l'infection fut identique à celle observée par les auteurs allemands vingt-six ans auparavant. (Brumpt, 1934)

Les malades étaient injectés avec un cc. de sang citraté (très riche en spirochètes) en injection sous-cutanée.

Après six jours d'incubation, on notait un premier accès à 39°4 et 40° et les rechutes se poursuivaient à des intervalles de huit à dix jours. On a pu constater chez un de ces malades au moment de la troisième rechute un spirochète par trente champs. Dans l'ensemble, l'infection a paru d'allure bénigne. Un malade a présenté deux rechutes avec température à 40° et deux autres rechutes avec 38°. Le deuxième malade n'a présenté qu'une seule rechute à 38°4.

Un an après ces premières inoculations à l'homme, nous avons recommencé ces épreuves sur des paralytiques généraux. Le virus a pu être conservé depuis le 23 avril 1934 grâce à vingt-sept passages : trois de cerveau et vingt-quatre de sang.

Trois malades furent inoculés tout récemment. Mais déjà, on note des détails intéressants.

OBSERVATIONS DE MALADES

1. — Une femme P. G. est inoculée le 22 mai 1935, avec un virus au 3.030° passage (le 3.020° passage avait été effectué par poux).

L'inoculation a été faite comme d'habitude, en injection sous-cutanée avec du sang d'un rat très riche en spirochètes. Le jour même, la température est montée à 40°, accompagnée d'une forte réaction locale. Il est apparu à l'endroit de l'injection, un placard rouge, œdémateux, douloureux de plusieurs centimètres de diamètre, gênant les mouvements. Au bout de deux à trois jours, la fièvre est tombée et le processus inflammatoire local a disparu. Après une incubation de treize jours, le malade a présenté son premier accès se traduisant par un crochet thermique à 39°4.

2. — Un homme P. G. est inoculé le 27 mai 1935 avec un virus au 3.033° passage. Ce germe était plus intéressant que le précédent, puisque le rat ayant servi à inoculer le malade venait d'être récemment infecté par un broyat de poux.

On a noté une réaction locale identique à la précédente, accompagnée d'une fièvre à 38°. Mais le septième jour est apparu un crochet thermique à 39°4. Le malade est encore à suivre. Il est intéressant de signaler qu'il a reçu sa dernière injection de Novar (1 gr. 05) le 9 mai 1935.

3. — Un homme P. G. est inoculé le 27 avril 1935 avec un virus qui, depuis sa conservation au laboratoire n'a jamais passé par un hôte invertébré.

Il était au moment de l'inoculation au 3.035° passage. On note une réaction locale plus intense que dans le cas précédent, accompagnée d'une fièvre à 39°. Tous ces symptômes s'atténuent les jours suivants et le sixième jour, on note une ascension thermique à 38°8. Le malade a reçu sa dernière injection de Novar (0 gr. 90) le 25 mai 1935 (deux jours avant son inoculation).

CONCLUSION : *Spirochaeta Novyi* semble conserver son rôle pathogène pour l'homme malgré 3.035 passages. L'infection est toujours d'allure bénigne. Mais un fait curieux apparaît dans les heures qui suivent l'injection : la forte réaction locale accompagnée des signes généraux plus ou moins intenses. C'est un véritable processus inflammatoire dû probablement à la toxicité du sang de rat, qui semble retarder chez un de nos malades l'apparition généralement assez précoce (sixième ou septième jour) du premier accès.

SPIROCHAETA NOVYI CHEZ LES ANIMAUX.

L'animal le plus réceptif pour le *Spirochaeta Novyi* est le rat et particulièrement le rat blanc. Si les rats pies survivaient à l'infection dans 50 % des cas, les rats blancs, au cours des vingt derniers passages, succombaient presque toujours entre le cinquième et le huitième jour après l'inoculation. On trouve à l'autopsie une rate augmentée atteignant, en moyenne, de trois à quatre fois le volume normal.

Nous présentons ci-dessous un tableau où il est facile de lire la sensibilité des animaux de laboratoire vis-à-vis du *Sp. Novyi*. Il est intéressant de signaler que le rat inoculé avec le sang de la souris a présenté une infection relativement atténuée, dont il a guéri. Mais les passages de rat à rat ont vite fait d'exalter cette virulence. L'invasion des spirochètes dans la circulation générale est immédiate. Déjà, quarante-huit heures après l'inoculation, on vit dans le sang des amas de spirochètes. Nous n'avons pu observer que deux rechutes chez les rats.

La souris présente une infection très faible, mais constante. Si l'on n'avait pas examiné très soigneusement les gouttes épaisses, on aurait pu croire à une infection inapparente.

Le singe a présenté dans deux cas, sur trois inoculations, une infection très faible et fugace (1 rechute).

Deux singes (du groupe : *Macacus cynomolgus*) furent

PASSAGES		EXAMENS QUOTIDIENS DE SANG (Nombre des spirochètes par champ)																	
Animal examiné	inoculé avec sang de :	3 ^e j	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	9 ^e	10 ^e	11 ^e	12 ^e	13 ^e	14 ^e	15 ^e	16 ^e	17 ^e	18 ^e	19 ^e	20 ^e
Souris	souris	1/60 X	0	0	0	1,70 X	0	0	0	0									
Rat pie	souris	9/X	4/X	15, X	0	1/4 X	1/80 X	1/30 X	0	0	0	0	0 _c	0	0	0	0	0	0
Rat pie	rat	Inombrables	50/X	1.2/X	0	1/60 X	1/60 X	2.3/X	40/X	30/X	0	0	1/10 X	42/X	Mort, très riche en parasites				
Souris	rat	Infection faible.																	
Singe	rat	0	1/5X	0	0	0	1/60 X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lapin	rat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	négatif.		

inoculés, le 10 avril 1934, sous la peau avec quelques gouttes de sang citraté d'un rat infecté au 3007^e passage. Les deux furent positifs avec de rares spirochètes dans le sang. Quelques jours après, le rôle pathogène de ce virus a été confirmé pour l'homme (Brumpt).

Afin d'étudier la transmission du *Spirochaeta Novyi* par les poux, nous avons essayé, le 16 mars 1935 (11 mois après) d'infecter un autre singe du même groupe. Le virus arrivé à cette époque au 3015^e passage et injecté sous la peau d'un *Macacus* à une dose massive n'a pu provoquer aucune infection. Les poux nourris sur ce singe ne se sont pas infectés et, pour éliminer l'existence d'une infection inapparente le sang du singe prélevé 6 jours après son inoculation fut injecté sans succès dans le péritoine d'un jeune rat.

Deux lapins se sont montrés réfractaires à l'infection. Nous nous sommes assurés expérimentalement le 20^e jour après l'inoculation, qu'ils n'étaient pas porteurs d'une infection inapparente.

CONCLUSION : Le rat blanc est l'animal le plus réceptif pour le *Spirochaeta Novyi*. La souris ne présente qu'une infection très faible, mais constante. Deux singes ont réagi à l'inoculation avec un virus au 3007^e passage, mais un autre singe est inoculé 11 mois après sans succès avec un virus au 3015^e passage.

CONSERVATION DU VIRUS DANS LE CERVEAU DU RAT.

Notre technique d'inoculation du broyat de cerveau est la suivante : Le rat est décapité, et après enlèvement de la calotte crânienne, le cerveau est retiré d'une seule pièce au moyen d'une pince courbe et déposé dans un mortier stérile.

Le broyat du cerveau se fait d'abord à sec, puis dans le liquide de Ringer que l'on ajoute dans le mortier. On pratique les inoculations lorsque la dilution paraît suffisamment homogène avec des particules fines en suspension.

Le tableau ci-joint permet de se rendre compte des détails de nos passages de cerveau.

N ^o d'ordre	Expérience. Date	Nombre de souris ou de rats inoculés	Nombre de jours après la 1 ^{re} inoculation	Résultat	Durée de l'incubation
1	1023 <u>XVI</u> , 22/2/1934	4 souris	60 jours	+	11 jours
2	1147 <u>XVII</u> , 28/7 »	3 rats blancs	95 »	+	7 »
3	1215 <u>XVII</u> , 28/7 »	3 rats blancs	30 »	—	—
4	1226 <u>XVII</u> , 4/9 »	1 rat pie	24 »	—	—
5	1245 <u>XVII</u> , 9/9 »	2 rats pies	36 »	+	5 »
6	595 <u>XVIII</u> , 13/1/1935	2 rats blancs	94 »	—	—
7	920 <u>XVIII</u> , 3/2 »	1 rat blanc	165 »	+	7 »
8	» 3/2 »	2 rats blancs	51 »	+	7 »
9	1201 <u>XVIII</u> , 4/3 »	2 rats blancs	24 »	+	5 »

Nous avons observé que les rats inoculés avec le broyat de cerveau présentaient une infection caractérisée par une incubation relativement prolongée (5 à 11 jours) et un petit nombre de spirochètes.

CONCLUSION : *Sp. Novyi* est bien un virus neurotrope, nous avons pu obtenir sur neuf expériences, six résultats positifs en inoculant le broyat du cerveau de rats infectés depuis 24, 36, 51, 60, 95 et même 165 jours.

TRANSMISSION DE SPIROCHAETA NOVYI PAR LE POUX (*Pediculus corporis*).

Aux Etats-Unis, le rôle des poux dans la transmission de la récurrente, avait été soupçonné pour des raisons épidémiologiques, après les travaux de Sergent et Foley, et de Nicolle, Blaisot et Conseil, en Afrique du Nord (1911).

Et déjà, en 1908, Brumpt émettait l'hypothèse que l'hôte naturel du *Spirochaeta Novyi* était le *Pediculus corporis*. C'est cette idée qui nous a guidé dans nos recherches et nous a permis de transmettre ce virus par les poux de l'homme.

Dans la littérature, nous ne trouvons que des essais faits avec des poux de rat (*Hematopinus spinulosus*). A. Pettit cite dans son travail la transmission du *Sp. Novyi* de rat à rat par le même pou. Manteufel, en 1908, ensuite Neuman en 1909, constatent la transmission du *Sp. recurrentis* par l'*Hematopinus spinulosus* de rat à rat.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Sur le ventre rasé du rat 1348 XVIII, très riche en spirochètes, ont été mis 50 *Pediculus corporis*. Presque tous ont pris un repas partiel qui a été complété le lendemain sur l'homme. Il n'en est resté que 23 survivants. Les poux se sont montrés avirulents 2, 5 et 8 jours après le repas infectieux par inoculation de leur broyat aux rats.

Les poux, avant d'être broyés dans du liquide de Ringer, sont toujours plongés rapidement dans un bain d'eau oxygénée (5 minutes) et ensuite dans l'alcool à 95° (1 minute).

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

45 poux ont été mis dans un anneau de verre sur le ventre du rat 1546 XVIII. Cette fois-ci, les insectes sont laissés quelques heures au contact de l'animal très infecté.

Tous se sont complètement gorgés. Le lendemain, la moitié en était morte.

24 heures après le repas infectieux, 3 poux ont été disséqués sans trouver de spirochètes dans le tube digestif. 10 poux (parmi eux sont compris les 3 poux précédents) furent broyés dans du liquide de Ringer et inoculés dans le péritoine de deux jeunes rats.

Ces rats ont présenté une infection après une incubation de 4 jours. Elle était aussi intense que celle d'un rat inoculé avec un virus de passage direct sauf l'issue fatale qui s'est produite à plus longue échéance (7 à 18 jours).

Les poux infectés (7) depuis 48 heures se sont montrés avirulents.

Les poux infectés depuis 9 jours (il n'en restait que 7) inoculés dans le péritoine de deux rats 93 et 94 XIX se sont montrés virulents.

Nous représentons dans un tableau la marche de l'infection d'allure relativement bénigne présentée par ces rats.

Rats, inoculés avec un broyat de poux (9 ^e jour)	EXAMENS QUOTIDIENS DE SANG												
	3 ^e jour	4 ^e	5 ^e	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Rat blanc 93 XIX	0	0	0	1/20 x	10/x	30/x	1/20 x	1/10 x	1/10 x	0	0	0	—
Rat blanc 94 XIX	0	0	0	1/80 x	2/x	60/x	1/60 x	1/60 x	0	0	0	0	0

TROISIÈME EXPÉRIENCE.

Elle est destinée à étudier le sort des spirochètes dans le tube digestif des poux. 42 *Pediculus corporis* ont été mis sur le rat 1574 XVIII, très riche en spirochètes ; 9 poux gorgés sont isolés en même temps et disséqués 15, 20, 25, 40 et 50 minutes après le repas infectieux. Un seul pou est disséqué 3 heures 30 après l'absorption des spirochètes et

trois sont laissés jusqu'au lendemain. Chaque fois, le contenu de l'estomac a été examiné à l'ultramicroscope et coloré ensuite par la méthode panoptique. Des spirochètes animés de mouvements actifs ne sont observés que dans les 25 minutes qui suivent leur ingestion par le pou. A partir de 40 minutes, leur nombre diminue considérablement et encore 3 heures 30 après on observe à l'ultramicroscope des éléments spiralés immobiles. Le lendemain, ni l'ultramicroscope, ni la coloration au Giemsa ne démontrent la présence des spirochètes.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE.

Sur 55 poux mis sur le rat 103 XIX en plein accès, 45 se sont bien gorgés. Mais 2 poux seulement survivants le neuvième jour n'ont donné aucune infection par leur broyat inoculé à deux rats. Etant donné le nombre insignifiant des insectes infectés, la valeur de cette expérience appelle des réserves.

CINQUIÈME EXPÉRIENCE.

Environ 800 poux sont mis sur les rats 310 et 312 XIX. 400 se sont gorgés et ont été isolés. 48 heures après, il n'en resta que 45. Les poux infectés depuis 7, 8 et 9 jours se sont montrés virulents pour les rats blancs qui ont survécu à leur infection.

Nous représentons ici un tableau qui résume nos expériences de transmission du *Spirochaeta Novyi* par le *Pediculus corporis*.

Dans aucun cas, nous n'avons pu constater la présence de spirochètes métacycliques ni à l'ultra-microscope ni par coloration au Giemsa du broyat des poux.

Nombre de jours écoulés depuis le repas infectieux	Nombre de Poux inoculés par lots de :			Résultat	Nombre d'expériences :	
					négatives	positives
1 jour	10 +			+		1
2 «	7 —	7 —		—	2	
5 «	7 —			—	1	
7 «	8 +			+		1
8 «	9 —	10 +		+	1	1
9 «	7 +	2 —	11 +	+	1	2

CONCLUSION : Nous avons réalisé deux fois une expérience montrant la transmission de *Sp. Novyi* par les poux. Dans deux cas, l'échec est dû, probablement, pour l'un à l'insuffisance du repas infectieux et pour l'autre au petit nombre de poux.

En résumé : °

a) Des poux broyés se sont montrés virulents 24 heures, 7, 8 et 9 jours après le repas infectieux.

b) Des poux broyés se sont montrés avirulents 48 heures et 5 jours après le repas infectieux.

Sur 550 poux infectés, 79 ont été utilisés. Mais, après le quatrième jour, il n'y avait que 54 survivants (10 %).

L'infection par virus de passage de rat à rat est mortelle pour celui-ci. Par contre, l'infection du rat par broyat de poux est relativement bénigne.

TRANSMISSION DU SPIROCHAETA NOVYI PAR LES ORNITHODORES

Les expériences au cours desquelles nous avons eu l'honneur d'assister notre Maître, le Professeur Brumpt, ont démontré le rôle négatif de l'*O. moubata* et de l'*O. turicata* dans la transmission du *Sp. Novyi*.

Nous représentons, en ce qui concerne l'*O. turicata*, un tableau résumant les expériences.

Ornithodorus turicata	Rats piqués	Rats inoculés du broyat	Souris inoculées du broyat	Nombre de jours depuis le repas infectieux	Résultat
1 ^{er} lot 752 <u>XVI</u>			2	2	+
»	2		4	21	—
»			4	24	—
2 ^e lot 60 <u>XVII</u>			2	4	—
»			2	8	—
3 ^e lot 107 <u>XVII</u>			2	3	+
»			2	7	+
»			2	24	+
»	1	1		37	—
4 ^e lot 253 <u>XVII</u>			2	21	—
»	1	1		46	—

L'*O. turicata* ne conserve que quelques jours le virus étudié et exceptionnellement 24 jours après le repas infectieux.

Un essai de transmission du *Spirochaeta Novyi* par l'*O. moubata* avait été tenté par le Professeur Brumpt déjà en 1908 sans succès. Dans une récente expérience, le même rôle négatif a été confirmée par inoculation du broyat de nombreux *Orn. moubata*, gorgés depuis 6 semaines, sur un rat très riche en spirochètes.

CONCLUSION : Le rôle négatif de l'*O. turicata* dans la transmission du *Sp. Novyi* a permis d'individualiser le *Sp. turicatae*, agent de la fièvre récurrente à tiques des Etats-Unis (Brumpt 1934).

A la lumière de ce caractère réfractaire des tiques vis-à-vis du *Sp. Novyi*, le rôle naturel des poux dans la transmission du germe paraît exclusif.

MODIFICATIONS DE LA VIRULENCE DU *Spirochaeta Novyi* AU COURS DE NOS TRAVAUX.

Spirochaeta Novyi a semblé conserver ses principaux caractères au cours de nos recherches.

Pourtant ce virus a subi quelques modifications. D'une part sa virulence pour le rat s'est exaltée par de nombreux passages directs sur cet animal. D'autre part sa virulence pour l'homme semble se conserver.

Elle était devenue nulle pour le singe inoculé en dernier, alors qu'elle était faible, mais constante, 11 mois auparavant.

Par curiosité nous avons inoculé, à la fin de nos travaux, 3 souris avec du sang de rat très riche en spirochètes. Les souris ont présenté comme toujours une infection très faible, mais constante.

CONCLUSION : Nous croyons que les modifications légères subies par le *Spirochaeta Novyi* au cours de nos recherches peuvent être dues :

1° A l'adaptation de plus en plus grande de ce virus au rat par passages successifs.

2° Aux quelques inoculations de cerveau intercalées dans 31 passages de sang virulent.

SPIROCHAETA RECURRENTIS

Il nous a été très facile de garder cette souche au laboratoire grâce à sa conservation chez *Orn. moubata*. Celle-ci est de très longue durée ; elle atteint dans les recherches de notre Maître, le Professeur Brumpt, 14 mois.

Au cours de cinq expériences, nous avons tenté en vain de transmettre ce spirochète à la souris par piqûre d'*O. moubata*.

Les mêmes tiques, par contre, broyées dans du liquide de Ringer immédiatement après leur repas et inoculées à d'autres souris provoquaient chez elles la maladie d'une façon constante.

La souris est l'animal essentiellement réceptif pour cette souche (Jahnel). Inoculée avec un virus de passage directs, elle fait une infection massive. Les spirochètes envahissent la circulation générale quelques heures après leur inoculation. Le maximum de l'infection survient déjà 48 heures après l'injection d'une goutte de sang virulent, prélevé au moment de l'accès. Le quatrième jour, on trouve rarement un spirochète dans le sang. On peut observer ensuite chez la souris trois rechutes, qui se traduisent par l'apparition d'un petit nombre de germes dans le sang. La guérison est constante sauf dans le cas d'injection massive.

A la suite de 7 inoculations de broyats d'*O. moubata* infectés avec la souche *Spirochaeta recurrentis* étudiée par nous, nous avons observé chez les souris des infections d'allure très bénigne, qui se traduisaient par une longue incubation et un nombre relativement petit de spirochètes.

Nous représentons ci-dessous un tableau où l'on peut comparer l'infection par virus de passage direct et celle par virus de broyat d'*O. moubata*.

Types d'infection :		EXAMENS QUOTIDIENS DE SANG (Nombre des spirochètes par champ)																					
	3 ^e jour	4 ^e	5 ^e	6	7	8 ^e	9 ^e	10 ^e	11 ^e	12 ^e	13 ^e	14 ^e	15 ^e	16 ^e	17 ^e	18 ^e	19 ^e	20 ^e	21 ^e	22 ^e	23 ^e	24 ^e	
Virus de passage Souris 128	Parasites inmembrables	1/30 X	0	0	1/30 X	1/2 X	1/3 X	0	0	1/80 X	6/X	6/X	0	0	1/2 X	1/90 X	0	0	0	0	0	0	
Virus du broyat d'O. moubata Souris 360 XVII	0	0	0	0	0	1/15 X	40/X	25/X	4/X	50/X	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	

Dans une seule expérience nous n'avons réussi à transmettre le *Sp. recurrentis* à la souris ni par piqûre, ni par broyat d'*Ornithodoros papillipes*. Le singe s'est montré réfractaire à cette souche de *Spirochaeta recurrentis*.

Nous avons inoculé, le 17 mars 1934, 2 singes (*Macacus cynomolgus*) en même temps que 8 souris. Le sang citraté inoculé sous la peau des animaux était très riche en spirochètes. Les souris ont fait des infections massives. Les singes observés pendant 20 jours n'ont présenté ni température, ni spirochètes dans le sang.

La souche de *Spirochaeta recurrentis* qui a été aimablement communiquée au laboratoire de Parasitologie par le Professeur Jahnel n'est pas pathogène pour l'homme. Mais cette qualité n'est que relative. Sagel, en effet, a obtenu avec des souches de spirochètes, dépourvus de virulence pour l'homme, une légère hausse de température allant jusqu'à 38°5 et il a trouvé à ce moment de rares spirochètes. Il n'a jamais constaté de rechutes.

CONCLUSION : En assistant le Professeur Brumpt au cours de ses recherches nous avons constaté que :

O. moubata peut conserver au moins 14 mois la souche de *Sp. recurrentis*. Cette souche n'a jamais pu être transmise dans 5 expériences par piqûre, mais toujours par broyat de ces tiques. *Ornithodoros papillipes* n'a pu la transmettre ni par broyat ni par piqûre (une seule expérience).

L'inoculation de broyat d'*O. moubata* à la souris, animal essentiellement réceptif, provoque chez elle, une maladie caractérisée par une incubation prolongée et un nombre de spirochètes relativement moindre. Ce fait est tout à fait remarquable par l'analogie qu'il présente avec l'inoculation par broyat de poux dans le cas du *Sp. Novyi*.

La souche de *Sp. recurrentis* étudiée par nous n'est pas virulente pour l'homme (Jahnel). Elle n'a pas provoqué d'infection chez deux singes (*Macacus cynomolgus*) inoculés par nous.

CONSERVATION DE *Sp. recurrentis* DANS LE CERVEAU DE SOURIS

Afin d'étudier la conservation de cette souche dans le système nerveux, 12 souris infectées depuis 38 à 47 jours sont sacrifiées.

Le broyat de chaque cerveau dans du liquide de Ringer est inoculé respectivement à deux souris en injection sous-cutanée. Aucune souris n'a été infectée.

Pourtant, il semble, d'après les renseignements donnés, qu'il s'agisse ici de la même souche russe de *Sp. recurrentis* qui a permis à Busche et Kroo (1922) de découvrir la persistance du virus dans le cerveau. Il est donc intéressant de constater que le neurotropisme d'un virus est susceptible de se modifier.

CONCLUSION : La souche de *Sp. recurrentis* étudiée par nous n'est pas neurotrope. Pourtant, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, l'immunité de la souris est relativement durable.

IMMUNITÉ : DURÉE ET TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE.

Nous avons effectué sur souris au cours de nos recherches de très nombreux passages de *Spirochaeta recurrentis*. En 15 mois, nous avons inoculé 115 souris en 48 passages. Ceux-ci ont été interrompus plusieurs fois. Mais grâce à la conservation de la souche chez l'*O. moubata*, le virus a été récupéré plusieurs fois pour continuer sur souris des passages directs de sang virulent tous les trois jours.

La guérison des souris était presque de règle. Nous avons pu ainsi en avoir un grand nombre pour les épreuves d'immunité.

Malheureusement, les souris anciennement guéries de la récurrente ont été mélangées pour servir à d'autres expériences et la recherche de l'immunité n'a pu être effectuée que sur des souris infectées au maximum depuis 88 jours.

Les souris à éprouver ont été réparties en plusieurs lots :

1° 24 souris inoculées depuis 45 à 88 jours avec un virus de passage direct.

2° 5 souris inoculées depuis 23 à 30 jours avec un virus de première rechute.

3° 2 souris jeunes de 5 semaines, nées quelques jours après l'inoculation de leur mère.

4° 10 souris (de 40 à 70 jours) nées de 3 à 6 semaines après l'inoculation des parents.

Les réinoculations toujours accompagnées d'inoculations de souris témoins ont été faites avec un virus de passage sur souris. A partir de 48 heures après l'inoculation, le sang de tous les animaux était examiné (en gouttes épaisses, colorées au Giemsa) jusqu'à la fin de l'accès chez les souris témoins.

Les souris des deux premiers lots inoculées soit avec un virus de premier accès soit avec un virus de rechute, étaient immunisées. Les deux souris jeunes nées d'une mère infectée avant la mise-bas étaient également immunisées. Par contre, les 10 souris nées de 3 à 6 semaines après l'inoculation des parents ont fait une infection analogue à celle des souris témoins.

CONCLUSION : L'immunité provoquée chez la souris par une première infection avec la souche de *Spirochaeta recurrentis*, était d'au moins 88 jours.

Elle peut être congénitale pour des souris nées d'une femelle inoculée peu avant la mise-bas. L'immunité a été bien active et acquise chez ces souris jeunes qui étaient *in-utero* lorsque la mère a présenté son premier accès et qui avec elle ont présenté la même infection.

Aucune immunité n'a pu être mise en évidence chez les souris nées lorsque les mères étaient guéries ou se trouvaient déjà à la fin de leur infection.

CONCLUSIONS

Les diverses expériences que nous avons relatées et que nous avons pu réaliser facilement grâce aux méthodes et à l'instrumentation décrites plus haut en détail, nous permettent d'arriver aux conclusions générales suivantes :

1° Pour étudier les récurrentes à *Sp. Novyi*, le rat blanc est l'animal le plus réceptif. Sa mort est presque toujours fatale entre le cinquième et le huitième jour après l'inoculation. La souris ne présente qu'une infection très faible mais constante. Ce virus a donné au 3007^e passage une infection fugace au singe, mais n'avait plus aucun rôle pathogène chez un autre singe onze mois après, au 3015^e passage. Le lapin, lui, est réfractaire.

2° Le rat pie s'est montré beaucoup plus résistant à l'infection par *Sp. Novyi* que le rat blanc. On se servira donc de préférence de rats pies pour la conservation du virus.

3° *Sp. Novyi* est bien un virus neurotrope, nous avons pu obtenir, sur neuf expériences, six résultats positifs en inoculant le broyat du cerveau de rats infectés depuis 24, 36, 51, 60, 95 et même 165 jours.

4° Nous avons réalisé deux fois une expérience montrant la transmission de *Sp. Novyi* par les poux (*Pediculus corporis*). Des poux broyés se sont montrés virulents :

1° 24 heures.

2° 7, 8 et 9 jours après le repas infectieux.

Des poux broyés se sont montrés avirulents :

1° 48 heures,

2° 5 jours après le repas infectieux.

L'infection par virus de passage de rat à rat est mortelle pour celui-ci. Par contre, l'infection du rat par broyat de poux est relativement bénigne.

5° Les expériences au cours desquelles nous avons eu l'honneur d'assister notre Maître, le Professeur Brumpt, ont démontré le rôle négatif de l'*O. moubata* et de l'*O. turicata* dans la transmission du *Sp. Novyi*.

6° *Sp. Novyi* semble conserver son rôle pathogène pour l'homme après 3035 passages. L'infection est toujours d'allure bénigne ; mais un fait curieux est observé chez nos trois P. G. récemment inoculés : ils présentent une forte réaction locale à l'endroit de l'injection sous-cutanée de sang virulent. Ce processus inflammatoire, apparu quelques heures après l'inoculation et probablement dû à la toxicité du sang murin, est accompagné de symptômes généraux plus ou moins intenses. Il paraît avoir retardé chez un de nos malades, l'évolution de la récurrente qui commence généralement, comme chez les deux autres P. G. inoculés, par un accès le sixième ou le septième jour. Nous affirmerons cette conclusion avec certitude lorsqu'on pourra mettre en évidence des spirochètes dans le sang, soit directement, soit par inoculation du rat. Nous nous proposons de faire ces recherches en suivant ces mêmes malades.

7° En assistant le Professeur Brumpt au cours de ses recherches, nous avons constaté que :

a) *O. moubata* peut conserver au moins 14 mois la souche de *Spirochaeta recurrentis* étudiée par nous.

b) Cette souche n'a jamais pu être transmise par piqûre, mais toujours par broyat de tiques.

c) *O. papillipes* n'a pu la transmettre ni par broyat, ni par piqûre.

8° L'inoculation du broyat d'*O. moubata* à la souris, ani-

mal essentiellement réceptif, provoque chez elle, une maladie caractérisée par une incubation prolongée et un nombre de spirochètes relativement diminué. Ce fait devient tout-à-fait remarquable par l'analogie qu'il présente avec l'inoculation par broyat de poux dans le cas de *Sp. Novyi*.

9° La souche de *Sp. recurrentis* étudiée par nous, présente les caractères suivants :

a) Elle n'infecte pas le singe.

b) Elle n'est pas neurotrope.

c) Chez la souris elle provoque, à la suite d'une première infection, une immunité d'au moins 88 jours qui peut être héréditaire pour des souris nées d'une femelle inoculée peu avant la mise bas.

Vu : *Le Doyen*

G. ROUSSY.

Vu : *Le Président*

BRUMPT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

LÉGENDE DE LA PLANCHE.

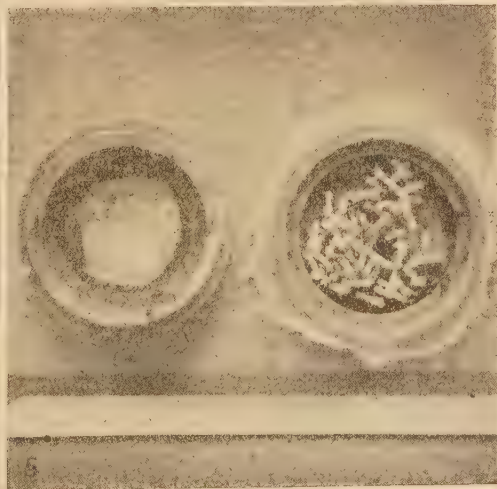
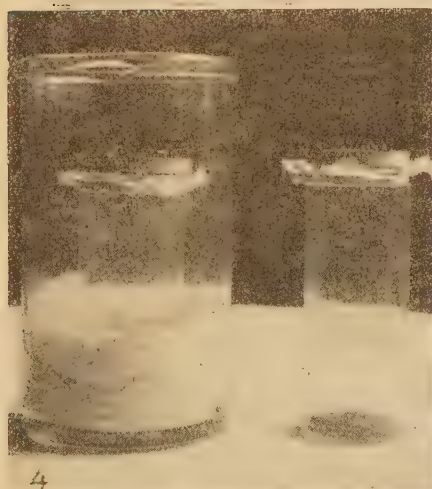
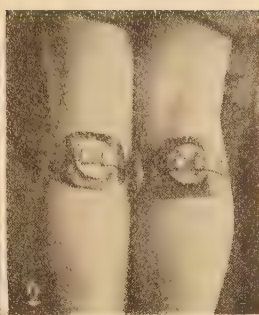
1) Repas de poux à l'avant-bras. (appareillage de Nuttall).

2) Repas de poux aux mollets (appareillage de l'auteur).

3) Détail de l'appareillage de l'auteur (bracelets et boîtes).

4) A gauche, boîte en chambre humide pour conservation à l'étuve; à droite, tube Borrel sorti de la chambre humide, montrant le fond couvert de déjections des poux.

5) Boîte ouverte montrant les cordonnets sur lesquels s'effectue la ponte.



BIBLIOGRAPHIE

- AMAKO (T. H.). — Beiträge zur Kenntnis der Schutzkraft des Milz und des Retikuloendothelial-Systems gegen eine Infektion des Organismus durch *Spirochaeta duttoni* und *Trypanosoma gambiense*. *Zentralb. f. Bakt.* I, Orig., CXVI, 1930, p. 280-284.
- ANDERSON (Ch.). — Complément à l'étude du pouvoir pathogène du virus de Sidi Salem. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XX, 1931, p. 315-316.
- ARISTOWSKY (W.) et HÆLTZER (R.). — Ein neuer Nährboden zur Kultivierung der *Spirochaete obermeieri*. *Centralbl. f. Bakt.*, I, Orig., XCIV, 1924, p. 448.
- ATKEY (O. P. H.). — La fièvre récurrente au Soudan en 1930. *Bull. Off. intern. Hyg. publ.*, XXIII, 1931, p. 2000.
- BEUNDERS (B. J. W.). — Onderzoekingen over de persistentie van *Spirochaeta duttoni* in de hersenen muizen bij experimenteele *febris recurrens*. *Thèse Doct. Med.* Univ. Leyde, 1932, p. 78.
- BEUNDERS (B. J. W.) et VAN THIEL (P. H.). — Untersuchungen über die Persistenz von *Spirochaeta duttoni* in Mäusegehirnen bei experimenteller *Febris recurrens*. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, CXIV, 1932, p. 568-583.
- BLANC (G. R.). — Les spirochètes, leur évolution chez les Ixodidae. *Thèse de la Faculté de Médecine*, Paris, 1911, p. 129.

- BLANC (G.), NOURY (M.), BALTAZARD (M.) et FISCHER. — Présence chez le pou de l'écureuil de Gétulie d'un virus récurrent, type hispano-africain, pathogène pour l'homme et le cobaye. *C. R. Acad. Sci.*, CXCVII, 1933, p. 496.
- BOHNE (A.). — Ein Fall von *Febris recurrens americana*. *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, XII, 1908, p. 343.
- BOSSELUT (R.). — Sur un spirochète sanguicole du chien domestique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1925, p. 702.
- BREINL (A.) et KINGHORN (A.). — Observations on the animal reactions of the *Spirochaeta* of the African tick fever. *Lancet*, 10 mars 1906, p. 668-669.
- BRUMPT (E.). — Précis de Parasitologie, 1935, 5^e édition. Masson, Paris (sous presse).
- Existence de la fièvre des tiques en Abyssinie. Quelques mots sur la biologie de l'*Ornithodoros moubata*, acarien qui détermine cette Spirochétose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, I, 1908, p. 432.
 - Existence de la spirochétose des bovidés au Brésil. Transmission de cette affection par la tique. *Margaropus australis* (Fuller). *Bull. Soc. Path. exot.*, XII, 1919, p. 754.
 - Transmission du *Treponema crocidurae* par deux Ornithodores (*O. moubata* et *O. maroccanus*). *C. R. Soc. Biol.*, CLXXXIII, 1926, p. 1139.
 - Etude de la fièvre récurrente sporadique des Etats-Unis transmise dans la nature par *O. turicata*. *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 1933, p. 1366.
 - Etude du *Spirochaeta turicatae* n. sp., agent de la fièvre récurrente sporadique des Etats-Unis, transmise par *O. turicata*. *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 1933, p. 1369.
- Essai de transmission par l'*Ornithodoros turicata* d'une souche de *Spirochaeta novyi* ayant subi plus de 3.000 passages sur rats. *C. R. Soc. Biol.*, CXIV, 1934,

- BRUYNOGHE (R.) et DUBOIS (A.). — Immunité et diversité des souches dans l'infection expérimentale à *Spirochaeta duttoni*. *C. R. Soc. Biol.*, XCVIII, p. 1247.
- BRUSSIN (A. M.). — Eine neue Immunitätsreaktion bei experimentellem Rückfallfieber. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, I, Orig., XLIV, 1925, p. 328-346.
- BRUSSIN (A. M.) et ROGOWA (G. J.). — Zur Frage der Pathogenese der Rezidive beim experimentellen Rückfallfieber. *Centralbl. f. Bakt.*, I, Orig., CV, 1927, p. 39.
- BRUNELLI (F.). — Nozioni sul comportamento della *Spirochaeta novyi*. *Arch. ital. di Sci. Med. Colon.*, n° 2, 1932.
- BUSCHKE et KROO. — Experimentelle Untersuchungen über die Immunität bei Recurrens und ihre Beeinflussung durch Salvarsan. *Klin. Wochenschr.*, I, 1922, p. 2323.
- CATANEI (A.). — Infection sanguine à spirochètes de longue durée, sans symptômes apparents chez des enfants indigènes algériens. *Bull. Soc. Path. exot.*, XVI, 1923, p. 392-394.
- CASSAMAGNAGHI (A.). — Comunicacion previa sobre la constatacion de espiroquetas en un bovino. *Ass. rural del Uruguay*, IV, 1924.
- CHAPCHEFF (C.). — Les détails de la transmission de la fièvre récurrente européenne par les poux. *Bull. Soc. Path. exot.*, XVIII, 1925, p. 97-105.
- COLLIER (W. A.). — Ueber Pathogenität und Virulenzänderungen verschiedener Rekurrensstämme für den Menschen. *Deutsch. Med. Woch.*, LI, 1925, p. 137-138.
- CZARKOWSKA (J.) et BLANK-WEISSBERG (St.). — (Le rôle des punaises (*C. lectularia*) dans la transmission de la fièvre récurrente). *Medycyna Doswiadczalna i Spoxecz.*, XII, 1930, p. 110-117. (en polonais, résumé français).
- DELANOE (P.). — Le réservoir de virus du spirochète marocain *Sp. hispanicum* S. de Buen, var. *marocanum*, Ch. Nicolle et Ch. Anderson, 1928. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XX, 1931, p. 286-314.

- Contribution à l'étude du pouvoir pathogène du spirochète marocain *Sp. hispanicum*, var. *marocanum*. Ch. Nicolle et Ch. Anderson, 1928. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XX, 1931, p. 274-285.
 - Contribution à l'étude de l'ornithodore des terriers du Maroc, *Sp. marocanum*. Ch. Nicolle et Ch. Anderson, 1928. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XVIII, 1929, p. 272-342.
 - Les spirochètes des ornithodores des terriers et le spirochète de Mansouria appartiennent bien à l'espèce *Sp. hispanicum* var. *marocanum*. Ch. Nicolle et Ch. Anderson, 1928. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XIX, 1930, p. 16-26.
- DIOS (R. L.) et ZUCCARINI (J. A.). — Présence de spirochètes dans le sang des chevaux en Argentine, première observation. *C. R. Soc. Biol.*, XCIII, 1925, p. 1457.
- DURIEUX (C.). — Cas de fièvre récurrente observés à Dakar et dans ses environs. Découverte de l'ornithodore agent de transmission. *Bull. Soc. Path. exot.*, XXV, 1932, p. 13.
- FOOT (Katharina). — Notes on *Pediculus vestimenti*. *Biolog. Bull.*, XXXIX, 1920, p. 261-279.
- HATT (P.). — Observations sur l'évolution des spirochètes des fièvres récurrentes chez les ornithodores. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XVIII, 1929, p. 258-264.
- HINDLE (E.). — Relapsing fever : some recent advances. *Trop. Dis. Bull.*, XXXII, 1935, p. 309-327.
- The spirochaetes, commensal spirochaetes, blood spirochaetes and leptospiroses. *A system of Bacteriology in relation to medicine*, vol. VIII, 1931.
- HIROKI (H.). — (Experimentelle Untersuchung über die Persistenz der Rekurrensspirochäten im Gehirn. I. Mitteil. : Ueber die grundlegenden Untersuchung mit dem mandschurischen Rekurrensspirochäten. II. Mitteil. : Der Einfluss des künstlichen Verfahrens auf die Per-

sistenz der Rekurrensspirochäten im Gehirn). *Jl. Oriental med.*, XVII, 1932, n° 2 et 3. (En japonais, résumé allemand.)

KALAJEW (A. W.). — Ueber die Natur der Immunität bei Rückfallfieber. XIV. Der Einfluss der Ausschaltung des retikulo-endothelialen Systems aus dem Organismus auf die Erreger des Rückfallfieber bei Ratten. *Giorn. di Batteriol. e Immunol.*, VII, 1931, p. 184-192.

KARTACHEFF (E. V.). — Observations sur les globules blancs du sang dans la fièvre récurrente. *Ann. Inst. Pasteur*, XXXIX, 1925, p. 968-982.

KARWACKI (L.). — Les globules blancs dans la fièvre récurrente. *Presse médicale*, XXX, 1926, p. 1138-1139.

KRITSCHESKI (I. L.) et RUBINSTEIN (P. L.). — Ueber die Natur der Immunität bei Rückfallfieber. IX. Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems beim Rückfallfieber der Meerschweinchen. *Zeitschr. f. Immunitätsf. u. experim. Therap.*, LXII, 1929, p. 420-423.

— Ueber die Natur der Immunität bei Rückfallfieber. XV. Ueber die Bedeutung des Retikuloendothelialsystems als einer Abwehrvorrichtung während erworbener Immunität bei Rückfallfieber. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, LXXI, 1931, p. 372.

KRITSCHESKI (I. L.). — Die Abhängigkeit des therapeutischen Effektes bei Serumbehandlung von der Unversehrtheit des Retikuloendothelsystems. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, LXXIII, 1931, p. 66.

KRITSCHESKI (I. L.) et DVOLAITSKAYA-BARISCHEWA (K. M.). — *Ornithodoros papillipes* als Ueberträger von Spirochäten des Rückfallfiebers unter experimentellen Bedingungen. *Zentralbl. f. Bakt.*, I, Orig., CXXI, 1931, p. 421-432.

KRITSCHESKI (I. J.) et AWRECH (W. W.). — Zur Kritik der phagozytären Doktrin. VII. Erwerben phagozytäre Zellen immuner Tiere eine erhöhte Aktivität gegen Mikroorganismen? *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, LXXX, 1933, p. 28.

- KROO (H.). — Ueber Infektionsverlauf und Immunität bei Neugeborenen und erwachsener Tieren. *Klin. Woch.*, XII, 1933, p. 1573.
- Beitrag zur Biologie der Recurrensspirochäten. *Klin. Woch.*, IV, 1925, p. 1355-1356.
- Schlussbemerkungen zu einigen Arbeiten über experimentelle Rekurrens. *Zeitschr. f. Hyg.*, CVIII, 1927-1928, p. 617.
- LASNET. — Communication sur la marche de la fièvre récurrente en Afrique centrale. *Bull. Acad. Med.*, CIV, 1930, p. 112.
- LAVIER (G.). — Les Parasites des Invertébrés hématophages (Parasites qui leur sont propres ; Parasites qu'ils transmettent aux Vertébrés). *Thèse de la Faculté de Médecine*, Paris, 1921.
- Infections héréditaires par les parasites animaux. *Annales de Parasitologie*, T. III, n° 3, juillet 1935.
- LAGRANGE (E.). — Etudes sur la phase nerveuse de la fièvre récurrente expérimentale à *Spirochaeta duttoni*. *Bull. Soc. Path. exot.*, XXIV, 1931, p. 804-809.
- LEVADITI (C.), ANDERSON (T.), SELBIE (F. R.) et SCHOEN (R.). — Présence du spirille de la fièvre récurrente (*Sp. duttoni*) dans le cerveau des animaux immuns. *Bulletin Acad. Méd.*, CII, p. 705-710.
- LEVADITI (C.) et ANDERSON (T. E.). — L'état du virus de la fièvre récurrente (*Spirochaeta duttoni*) dans l'encéphale de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, C, 1929, p. 1121.
- Neurotropisme du *Spirochaeta duttoni*. *C. R. Acad. Sci.*, CLXXXVI, 1928, p. 653-654.
- LI-YAN-PO. — A new method for the cultivation of *Spirochaeta recurrentis*. *Kitasato arch. of exp. Med.*, X, 1933, p. 78.
- MANTEUFEL. — Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Recurrensspirochäten und ihrer Immunsera. *Arb. kaiserl. Gesundheitsamt*, XXVII, 1908, p. 327.

- Untersuchungen über Rückfallfieber. *Arb. kaiserl. Gesundheitsamt*, XXIX, p. 338-339.
- MARCINOWSKI. — Ueber die Entwicklung der *Spirochaeta recurrentis* im Organismus des Menschen. *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, XXVI, 1922, p. 414.
- MATHIS (C.). — Identité du spirochète de la musaraigne et du spirochète humain dakarois. *C. R. Acad. Sci.*, CLXXXVI, 1928, p. 46-48.
- Transmission expérimentale du spirochète de la musaraigne par le pou. *C. R. Acad. Sci.*, CLXXXVI, 1928, p. 177 ; et *Bull. Soc. Path. exot.*, XXI, 1928, p. 173-177.
- MATHIS (C.) et DURIÉUX (C.). — Persistance de *Sp. duttoni* var. *crocidurae* dans le cerveau et dans la rate de la souris infectée expérimentalement. *Bull. Soc. Path. exot.*, XXIII, 1930, p. 862.
- Entretien au laboratoire des souches de *Spirochaeta duttoni*. *Bull. Soc. Path. exot.*, XXIV, 1931, p. 150-153.
- MAZZA (S.). — Sobre una spiroqueta encontrada en un perro de Tabaval (Salta). *Bol. Inst. Clin. Quirurgica*, n° 11, 1926, p. 6.
- MELENEY (H. E.). — Relapse phenomena of *Spironema recurrentis*. *Jl. exp. Med.*, XLVIII, 1928, p. 65-82.
- MCCULLOCH (W. E.). — Relapsing fever in Northern Nigeria. A study of 300 cases. *Jl. trop. Med. a. Hyg.*, XXVIII, 1925, p. 332-341.
- MIKI (R.). — (Études expérimentales sur *Spirochaeta obermeieri*). *Jl. Fukuoka Med. College*, XVIII, 1925, n° 4 (en japonais).
- MOORE (W.). — The effect of laundering upon lice (*Pediculus corporis*) and their eggs. *Jl. of Parasitology*, V, 1918, p. 61-68.

- NEUMANN (R. O.). — Uber das Verhalten der Spirochäten des Rückfallsfieber im Tierkörper und die experimentelle Übertragung der parasiten durch Zecken und Läuse *München. Med. Woch.*, 1909, n° 9, 2 mars, p. 477.
- NICOLLE (Ch.), BLAIZOT (L.) et CONSEIL (E.). — L'épidémie tunisienne de 1912 et la démonstration expérimentale de la transmission de la fièvre récurrente par les poux. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, I-II, 1913, p. 1-30.
- NICOLLE (Ch.) et BLAIZOT (L.). — Courte durée de l'immunité dans la fièvre récurrente expérimentale. Valeur nulle de l'épreuve de la vaccination croisée pour la distinction des spirochètes du groupe *obermeieri*. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, I-II, 1913, p. 31-36.
- NICOLLE (Ch.), BLAIZOT (L.) et CONSEIL (E.). — Du rôle négatif des poux dans la transmission expérimentale de la fièvre des tiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, XI, 1913, p. 106-107.
- NICOLLE (Ch.) et ANDERSON (Ch.). — Transmission de la fièvre récurrente espagnole par *O. savignyi*. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XV, 1926, p. 197.
- Transmission de la fièvre récurrente espagnole par les poux. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XV, 1926, p. 244.
- Sur la résistance du porc au virus de la fièvre récurrente espagnole et sur les conditions naturelles d'existence de cette maladie et d'autres spirochètoses. *C. R. Acad. Sci.*, CLXXXIV, 1927, p. 1305.
- NICOLLE (Ch.), ANDERSON (Ch.) et COLAS-BELCOUR (J.). — Sur un nouveau spirochète sanguicole pathogène (*Sp. normandi*) transmis par un ornithodore (*Orn. normandi*), hôte des terriers de rongeurs nord-africains. *C. R. Acad. Sci.*, CLXXXV, 1927, p. 334.
- NICOLLE (Ch.) et ANDERSON (Ch.). — Transmission du spirochète de la musaraigne par *Ornithodoros moubata* et mécanisme de la transmission des spirochètes récurrents par les tiques. *C. R. Acad. Sci.*, CLXXXV, 1927, p. 373.

- Transmission expérimentale du spirochète de la récurrente espagnole par l'*Ornithodoros moubata* et mécanisme de cette transmission. *C. R. Acad. Sci.*, CLXXXV, 1927, p. 433.
- Etude comparative de quelques virus récurrents, pathogènes pour l'homme. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XVI, 1927, p. 123-206.
- NICOLLE (Ch.), ANDERSON (Ch.) et COLAS-BELCOUR (J.). — Recherches expérimentales poursuivies à l'Institut Pasteur de Tunis, sur les conditions de la transmission des spirochètes récurrents par les Ornithodores (mémoire d'ensemble). *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XIX, 1930, p. 133-227.
- NICOLLE (Ch.) et ANDERSON (Ch.). — Nouvelles preuve de la spécificité individuelle des spirochètes de la fièvre récurrente hispano-africaine. *C. R. Acad. Sci.*, CXCIV, 1932.
- Sensibilité du porc aux souches africaines du *Spirochaeta hispanicum*. *C. R. Acad. Sci.*, CXCIV, 1932, p. 333.
- NUTTALL (G. H. F.). — Studies on *Pediculus*. *Parasitology*, IX, 1917, p. 293-324.
- The biology of *Pediculus humanus* (supplementary notes). *Parasitology*, XI, 1919, p. 201-220.
- PAVLOWSKI (E. N.) et STEIN (A. K.). — Ueber die Ursachen der Wirkung der Läuse der Gattung *Pediculus* auf die Integumenta des Menschen. *Rev. russe d'Entomol.*, XIX, 1925, p. 17-20.
- PLAUT (F.). — Ueber Rekurrensimpfung. *Deut. Med. Woch.*, LI, 1925, p. 387-388.
- PRIGGE (R.) et ROTHERMUNDT. — Experimentelle Untersuchungen über die Persistenz der Recurrensspirochäten im Gehirn der Mäuse. *Zeitschr. f. Hyg.*, CVIII, 1927-28, p. 398.

- Entgegnung auf die vorstehenden Bemerkungen von Dr. Kroo. *Zeitschr. f. Hyg.*, CVIII, 1927-28, p. 621.
- REMLINGER (P.) et BAILLY (J.). — Passage de *Spirochaeta hispanicum* var. *maroccanum* (souche Tetuan) de la mère au fœtus. *C. R. Soc. Biol.*, CII, 1929, p. 741-742.
- ROBERTSON (R. C.). — Relapsing fever in Shangaï (first report). *Chinese medical Journal*, XLVI, 1932, p. 853-885.
- ROCHA-LIMA (H. da) et SIKORA (H.). — Methoden zur Untersuchung von Läusen als Infektionsträger. *Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden*, XII, p. 769-814.
- ROSENHOLZ (H. P.). — Die Rolle der Wanzen in der Epidemiologie des Rückfallfiebers. *Centralbl. f. Bakt.* CII, 1927, p. 179.
- ROSENHOLZ (H. P.) et GILBER (M. J.). — Weitere Untersuchungen über die Rolle der Wanzen in der Epidemiologie des Rückfallfiebers. *Centralbl. f. Bakt.*, I, Orig., CIII, 1927, p. 348-353.
- ROSENHOLZ (H.P.), OWSJANNIKOWA (O.W.) et TREFILOW (I. A.). (Ueber die « neurotropischen » Eigenschaften der Rückfallfieber Spirochäten und die Therapie der Neurospirillosen). *Jl. russe de méd. trop.*, VI, 1928, p. 280 (en russe, résumé allemand).
- ROTHERMUNDT (M.). — Ueber die Beziehungen zwischen Virulenz und Persistenz der Rekurrensspirochäten im Gehirn weisser Mäuse. *Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. Therap. u. d. Georg Sprever Hause zu Frankfurt a. M.*, n° 21, 1928, p. 329-343.
- RUGE (E.). — Rückfallfieber. *Handbuch der Tropenkrankheiten*, V, Aufl. 3, p. 424-471.
- RUSSELL (Helen). — Experimental relapsing fever, Accra, 1931. *West Afr. Med. Jl.*, VI, 1933, p. 36-43.
- SAGEL (W.). — Eigene Beobachtungen über den ungestörten und den durch chemo-therapeutische Massnahmen beeinflussten Infektionsverlauf, über das Verhalten der Immunität, das leukozytäre Blutbild und klinis-

che Erfolge bei mit verschiedenen Recurrensstämmen künstlich infizierten Paralytikern. *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, XXXII, 1928, p. 5.

SEMWOWA (O. M.). — Ueber die Wirkung exogener Einflüsse auf den Neurotropismus der Rekurrensspirochäten. II. Der Einfluss vom Alkohol auf die Persistenz der Rekurrensspirochäten im Gehirn weisser Mäuse. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, LXX, 1931, p. 104.

SERGEANT (Ed.) et FOLEY (H.). — Des périodes de latence du spirille chez le malade atteint de fièvre récurrente. *C. R. Acad. Sci.*, CLVIII, 1914, p. 1926.

— De la période de latence du spirille chez le pou infecté de fièvre récurrente. *C. R. Acad. Sci.*, CLIX, 1914, p. 119.

SERGEANT (A.). — Un nouvel agent de transmission naturelle de la récurrente hispano-africaine : la tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*). *C. R. Acad. Sci.*, CXCVII, 1933, p. 717-718.

SCHWETZ (J.) et COLLART (A.). — Notes protozoologiques. Spirochètes sanguicoles chez *Cobus vardonii* et *Gonderia mutans* chez *Cobus ellipsiprymnus* et chez *Ourebia hastata*. *Bull. Soc. Path. exot.*, XXII, 1929, p. 651-655.

SCHAUDER (H.). — Zur Frage der Spirochätenpersistenz im Zentralnervensystem und ihrer chemo-therapeutischen Beeinflussbarkeit bei experimenteller Rekurrens. *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, XXXII, 1928, p. 1.

SIKORA (H.). — Beiträge zur Anatomie, Physiologie und Biologie der Kleiderlaus (*Pediculus vestimenti* Nitzsch). *Beihefte. Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, XX., 1916, p. 5-76.

SPARROW (Hélène), LUMBROSO (U.) et LAPIDARI (M.). — Etude comparative de quelques spirochètes récurrents par la méthode de l'agglutination. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, XVII, 1928, p. 279-294.

- TALICE (V.). — Sur le rôle du *Pediculus vestimenti* dans la transmission de la fièvre récurrente espagnole (expérimentation sur l'homme et les animaux). *Ann. de Parasit. hum. et comp.*, VII, 1929, p. 117-189.
- TSCHERIKOWER (R. S.) et RUBINSTEIN (P. L.). — Ueber die Bedeutung des retikuloendothelialen Apparatus bei Infektionskrankheiten. IV. Das retikuloendotheliale System bei infektiösem Ikterus. *Zentralbl. f. Bakt.*, CXIV, 1929, p. 65-68.
- UHLENHUTH et HAENDEL. — Vergleichende Untersuchungen über die Spirochäten der in Afrika, Amerika und Europa vorkommenden Rekurrenserkrankungen. *Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte*, XXVI, 1907, p. 1-10.
- VELU (H.), BALOZET (L.) et ZOTTNER (G.). — Neurotropisme de *Spirochaeta hispanicum* (souche de Mansouriah) pour le lapin ; forme nouvelle de l'infection inapparente. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1930, p. 380.
- VINZENT (R.). — Sur un spirochète de la souris blanche pathogène de l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, XCV, 1926, p. 286.

